

Trennung von Aminmischungen
durch multiplikative Verteilung und Umsetzung
von Benzylidenalkylaminen mit Phenyllithium

Kripanath Borah

1961

Trennung von Amingemischen durch multiplikative Verteilung und Umsetzung von Benzylidenalkylaminen mit Phenyllithium

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Naturwissenschaftlichen Fakultät
der
Ludwig-Maximilians-Universität
zu München

vorgelegt
von
Kripanath Borah
aus
Gauhati (Indien)

Juni 1961



Berichterstatter: 1) Professor Dr. H. Thies
2) Professor Dr. E. B a m a n n

Tag der mündlichen Prüfung: 26. Juli 1961

Meinen lieben Eltern



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555225_0007

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit vom Dezember 1957 bis Oktober 1960 am Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München durchgeführt.

Die Anregung zu dieser Arbeit erhielt ich von Herrn Dr. H. S c h ö n e n b e r g e r , dem ich auch für die Lenkung meiner Studien und für die Anleitung zur Durchführung der vorliegenden Untersuchungen zu grossem Dank verpflichtet bin.

Das Protektorat war Herrn Professor Dr. H. T h i e s anvertraut. Auch ihm möchte ich an dieser Stelle für das Wohlwollen und das Interesse, das er mir und meinen Studien stets bekundet hat, meinen herzlichen Dank zum Ausdruck bringen.

Ebenso danke ich Herrn Professor Dr. E. B a m a n n , Vorstand des Institutes für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München, ergebenst für die grosszügige Förderung meiner Arbeit.

Ferner sei mir gestattet, der Alexander von Humboldt-Stiftung für die Verleihung eines Stipendiums meinen verbindlichen Dank auszusprechen.

Inhaltsübersicht

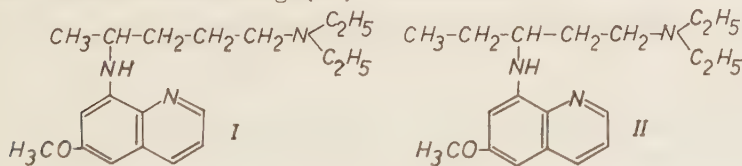
	Seite
A. Einführung	1
B. Eigene Befunde	5
I. Trennung von Amingemischen durch multiplikative Verteilung	5
1. Trennung von Amingemischen durch Verteilung mittels 95-stufigen CRAIG-Grundprozesses	6
2. Trennung von Amingemischen durch Verteilungen mittels 34-stufigen CRAIG-Grundprozesses mit Nachfraktionierung	10
a) Verteilung mit 61maliger Entnahme bei der Nachfraktionierung	10
b) Verteilung mit 20maliger Entnahme bei der Nachfraktionierung	13
c) Abhängigkeit der Verteilungszahlen von der Konzentration und der Temperatur	23
3. Trennung von Amingemischen durch Verteilung mittels 130-stufigen CRAIG-Grundprozesses und Vereinfachung der analytischen Bestimmung durch Zusammenfassung von Einzelfractionen zu Fraktionsgruppen	30
II. Synthese von Alkoxybenzhydrylaminen aus Alkoxybenzylidenalkylaminen und Phenyllithium	42
C. Experimenteller Teil	49
I. Herstellung der Alkoxybenzaldehyde	49
II. Herstellung der Alkoxybenzylidenalkylaminen	51
III. Reaktion von Benzylidenbutylamin mit Phenyllithium bzw. Phenylmagnesiumbromid unter verschiedenen Bedingungen	54
IV. Umsetzung von Alkoxybenzylidenalkylaminen mit Phenyllithium	56
Zusammenfassung	63
Literaturverzeichnis	65

A. Einführung

Die Entwicklung rationell arbeitender Verfahren der multiplikativen Verteilung durch L.C.CRAIG im Jahre 1944 ermöglichte in den letzten 15 Jahren ihre erfolgreiche und nutzbringende Anwendung auf vielen Gebieten der Chemie. Besonders für die Reindarstellung von Naturstoffen (Antibiotica, Hormone, Alkaloide u.ä.) sowie bei vielen biochemischen Untersuchungen und auch zur Trennung von anorganischen Stoffen, z.B. von seltenen Erden haben diese Verfahren große Bedeutung erlangt und vielfältige Verwendung gefunden. +)

In der präparativen organischen Chemie ist die multiplikative Verteilung bisher nur in sehr beschränktem Umfang verwendet worden und hat vor allem zur Trennung von Isomeren oder anderen nahe verwandten chemischen Verbindungen in weitgehend vorgereinigten synthetischen Produkten gedient.

So konnte L.C.CRAIG ⁸⁾ durch mehrmaliges Umkristallisieren vorgereinigtes Plasmochin, ein synthetisch gewonnenes Antimalariamittel, durch multiplikative Verteilung bequem und erfolgreich in zwei isomere Komponenten, das authentische Plasmochin (I) und die isomere Verbindung (II) auftrennen.



Als zweites Beispiel möge noch die Isolierung der Steroidderivate 16-Isonitroso-13-isoandrostanol(3 β)-on(17) und 16-Isonitroso-13-

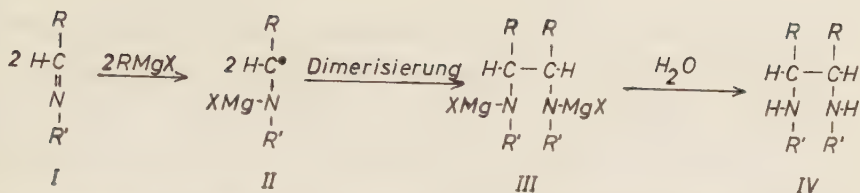
+) Ausführliche Literaturzusammenstellung vgl. E.HECKER (8)

isoandrostandiol(3^B,17) aus einem Reaktionsprodukt genannt werden, das E.HECKER⁸⁾ bei der Reduktion von 16-Isonitroso-13-isoandrostandion(3,17) nach MEERWEIN-PONNDORF erhielt.

Da die multiplikative Verteilung es ermöglicht, eine größere Anzahl von Stoffen, auch wenn sie chemisch nahe ^{mit}einander verwandt sind, in meist einem Arbeitsgang quantitativ zu trennen, kann sie bei synthetischen, auch arzneimittelsynthetischen Versuchen ein wertvolles Hilfsmittel für die genauere Untersuchung kompliziert zusammengesetzter Reaktionsgemische sein. Das gilt vor allem, wenn bei solchen Umsetzungen durch Parallelreaktionen mehrere, sonst meist schwer voneinander trennbare Produkte nebeneinander entstehen. Nur eine genaue Kenntnis der Ausbeuten an den einzelnen Reaktionsprodukten in Abhängigkeit von den Versuchsbedingungen wird dann einen tieferen Einblick in das Reaktionsgeschehen und in die Anteilhabenden Mechanismen ermöglichen.

Derartige komplizierte Reaktionsvorgänge finden sich bei der Umsetzung von SCHIFFSCHEN Basen mit GRIGNARD-Reagentien. Bei der Umsetzung von Benzylidenalkylaminen mit Organomagnesiumverbindungen entsteht neben den normalen Reaktionsprodukten in mehr oder weniger großem Ausmaß meist noch eine Reihe verschiedenartiger Nebenprodukte.

Nach den Befunden von H.THIES und H.SCHÖNENBERGER¹³⁾ trifft das in besonderem Maße für die Umsetzung von Benzylidenalkylaminen mit Alkylmagnesiumhalogeniden zu, deren Alkylrest mehr oder weniger stark verzweigt ist. Als wichtigste Nebenreaktion ist dabei die Bildung von Diphenyläthylendiaminderivaten zu betrachten, die gemäß dem folgenden Schema durch reduzierende Dimerisierung der SCHIFFSCHEN Basen zustande kommt:



Die SCHIFFSCHE BASE (I) bildet mit einem MgX-Radikal aus dem GRIGNARD-REAGENS ein gefärbtes Zwischenprodukt (II), das weiterhin zur Verbindung (III) dimerisiert und durch Hydrolyse schließlich in das Äthylendiaminderivat (IV) übergeht.

Bei der Umsetzung von Benzylidenmethylamin mit Isopropylmagnesiumchlorid ergaben sich so neben 43 % normaler Additionsverbindung noch 14 % des dimeren Reduktionsproduktes N,N'-Dimethyl- α,α' -diphenyläthylendiamin und bei der Umsetzung von Benzyliden-butylamin mit Isopropylmagnesiumbromid sogar 56 % des Dimerproduktes N,N'-Dibutyl- α,α' -diphenyläthylendiamin, während hier das normale Addukt überhaupt nicht isoliert werden konnte.

Die Aufarbeitung einer größeren Reihe von Reaktionsgemischen aus Benzylidenalkylaminen mit verschiedenen Alkylmagnesiumhalogeniden mittels der gebräuchlichen präparativen Verfahren - Ausschüttelung der entstandenen Basen mit organischen Lösungsmitteln und nachfolgende Hochvakuumdestillation - ermöglichte es zwar, die verschiedenen Reaktionsprodukte qualitativ nebeneinander nachzuweisen, doch wiesen die Ausbeuten erhebliche Schwankungen von 10 - 20 % auf. Ja, in manchen Fällen war es nicht möglich, die Trennung der Produkte auf diesem Wege einigermaßen zufriedenstellend durchzuführen. Es wurde daher nach einem besseren, quantitativ arbeitenden Trennungsverfahren gesucht, das einen tieferen Einblick in das Reaktionsgeschehen ermöglicht.

Mannigfache Versuche, die Trennung mittels Ionenaustauschern, durch Säulenchromatographie an Aluminiumoxyd und Silicagel sowie auch durch Papierchromatographie zu bewerkstelligen, führten zu keinem befriedigenden Ergebnis.

Als aussichtsreich erwies sich dagegen die multiplikative Verteilung nach L.C.CRAIG, und ihre Anwendungsmöglichkeit wurde daher in der vorliegenden Arbeit einer eingehenden Erprobung unterzogen. In Modellversuchen mit Amingemischen, wie sie bei der Umsetzung von Benzylidenbutylamin mit Grignardverbindungen anfallen, wurden zunächst die Fehlerbreiten bei der Verwendung des Verfahrens zu quantitativen Bestimmungen ermittelt und die Reproduzierbarkeit der Trennung geprüft. Weiterhin wurde durch Modifikation des Arbeitsverfahrens die für Reine^{he}untersuchungen günstigste und rationellste Arbeitsweise erprobt. Weitere Untersuchungen erstreckten sich auf die Auftrennung von Reaktionsgemischen aus Umsetzungen von Benzylidenbutylamin mit GRIGNARD-Reagentien in Ab- und Anwesenheit von Fremdmetallen (Mangan(II)-chlorid). Schließlich wurde die multiplikative Verteilung noch für vergleichende Untersuchungen über die Umsetzung von Benzylidenalkylaminen mit Phenylmagnesiumbromid und Phenyllithium nutzbar gemacht. Hierbei erwies sich die Umsetzung mit Phenyllithium als eine elegante und schnell verlaufende Reaktion zur Gewinnung von Benzhydrylaminen, insbesondere auch von lokalanästhetisch wirkenden Alkoxybenzhydrylamin-derivaten. Um die Brauchbarkeit dieser bisher nicht bekannten Reaktion für die Gewinnung solcher arzneilich wichtigen Verbindungen zu prüfen, wurde neben den Verteilungsversuchen noch eine größere Anzahl Umsetzungen verschiedenartig substituierter Alkoxybenzylidenalkylamine mit Phenyllithium durchgeführt.

B. Eigene Befunde

I. Trennung von Amingemischen durch multiplikative Verteilung

Für die Erprobung der Anwendbarkeit der multiplikativen Verteilung zur Trennung von Amingemischen wurden neben dem Normalverfahren, dem sogenannten CRAIG-Grundprozess, der bei 95 Verteilungsschritten eine große Verteilungsbatterie mit 100 Verteilungselementen erfordert, auch noch zwei abgekürzte Verfahren, sogenannte Verteilungen mit Nachfraktionierung über 95 und 54 Verteilungsschritte untersucht. Sie können mit einer kleinen handbetriebenen Verteilungsbatterie mit 35 Verteilungselementen durchgeführt werden und erfordern einen erheblich geringeren apparativen Aufwand im letzten Fall auch wesentlich weniger Arbeit. Schließlich wurde noch ein erweiterter Verteilungsprozess über 130 Verteilungsschritte durchgeführt, der zwar eine vollautomatische Batterie von 135 Verteilungselementen, also einen hohen Aufwand verlangt, dafür aber die in den geprüften Stoffgemischen vorkommenden Komponenten vollständig voneinander trennt und dadurch eine wesentliche Vereinfachung der analytischen Auswertung der Ergebnisse ermöglicht.

Als Untersuchungsmaterialien dienten bei den Modellversuchen Gemische von Aminen, die bei der Umsetzung von Benzylidenbutylamin mit Isopropylmagnesiumhalogenid als Reaktionsprodukte zu erwarten sind:

A: (D,L)-N,N'-Dibutyl- α,α' -diphenyläthylendiamin (2 Teile)

B: meso-N,N'-Dibutyl- α,α' -diphenyläthylendiamin (2 Teile)

C: α -Phenyl- α -butylamino- β -methylpropan (2 Teile)

D: Benzylbutylamin (2 Teile)

E: Butylamin (1 Teile)

Die stereoisomeren Komponenten A und B entstehen bei der genannten Umsetzung durch dimerisierende Reduktion, die Komponente C durch normale Grignard-Addition, die Komponente D durch monomere Reduktion und die Komponente E durch Hydrolyse nicht umgesetzter Schiffscher Base bei der Aufarbeitung.

1) Trennung von Amingemischen durch Verteilung mittels 95-stufigen CRAIG-Grundprozesses. ^{+))}

Die Verteilung des Amingemisches mittels 95-stufigen CRAIG-Grundprozesses wurde in der automatischen Apparatur von F.A. von METZSCH bei einem Volumenverhältnis Unterphase:Oberphase $V = 25\text{ml}/25\text{ml}$ bei 23°C durchgeführt. Als Lösungsmittelsystem für die CRAIG-Verteilung wurde eine Mischung von Chloroform/Methanol/Salzsäure (2 %) im Mischungsverhältnis 40:12:28 (Vol.T.) verwendet, die schon früher von H.SCHÖNENBERGER ¹²⁾ für die multiplikative Verteilung von stereoisomeren Gemischen dimerer Reduktionsprodukte benutzt war. Die quantitative Bestimmung der Amine in den einzelnen Verteilungsfractionen erfolgte durch aminometrische Titration mit p-Toluolsulfonsäure in Chloroform; p-Dimethylaminoazobenzol als Indikator (R.DIETZEL und W.PAUL ¹⁴⁾; vgl. auch H.SCHÖNENBERGER ¹²⁾).

Wie es die Abbildung 1 (siehe Seite 8) zeigt, gelingt

+) Diese ersten Versuche wurden im Max-Planck-Institut für Biochemie durchgeführt. Wir danken Herrn Professor Dr. phil., Dr. med. et med. vet. h.c., Dr. rer. nat. h.c. A. Butenandt und Herrn Dr. E. Hecker verbindlich für die Ermöglichung und Unterstützung der Untersuchungen.

es, ein Gemisch der oben angegebenen Zusammensetzung in befriedigender Weise aufzutrennen. Die Komponenten A, D und E fallen in den Gefäßen Nr. 0-8, Nr. 66-85 bzw. Nr. 88-95 praktisch frei von Begleitstoffen an, während die Komponenten B und C nicht völlig getrennt werden. Doch ist der Trennerfekt auch hier so weitgehend, daß eine analytische Auswertung möglich ist. Insgesamt wurden von den 180 mg der eingesetzten Substanzen 171,6 mg entsprechend etwa 96 % wiedergefunden, und die prozentualen Abweichungen der wiedergefundenen Anteile der Einzelkomponenten von den eingesetzten Mengen liegen gemäß Tabelle 1 im Durchschnitt bei etwa $\pm 0,8 \%$.

Die Genauigkeit dieser Ergebnisse ist erheblich größer als bei der rein präparativen Aufarbeitung, bei der, wie schon erwähnt, Schwankungen von etwa 10 - 20 % die Regel sind.

Die aus den Beobachtungen ermittelte Verteilungskurve (Abb. 1, Kurve ) stimmt sehr gut mit der Kurve () überein, die sich aus den in Tabelle 2 (s. S. 11) angegebenen Verteilungszahlen berechnen läßt. Diese Berechnung erfolgt mittels der Formel ⁸⁾

$$\log T_{n,r} = \log n! + r \log G - [\log r! + \log (n-r)! + n \log (1+G)]$$

$$\log T_{n,r} = \log T_{n,r-1} + \log \frac{n+1-r}{r} + \log G;$$

Darin ist $T_{n,r}$ = die Menge der Substanz mit der Verteilungszahl G, die bei einem Verteilungsprozess von n Schritten in der Fraktion r enthalten ist.

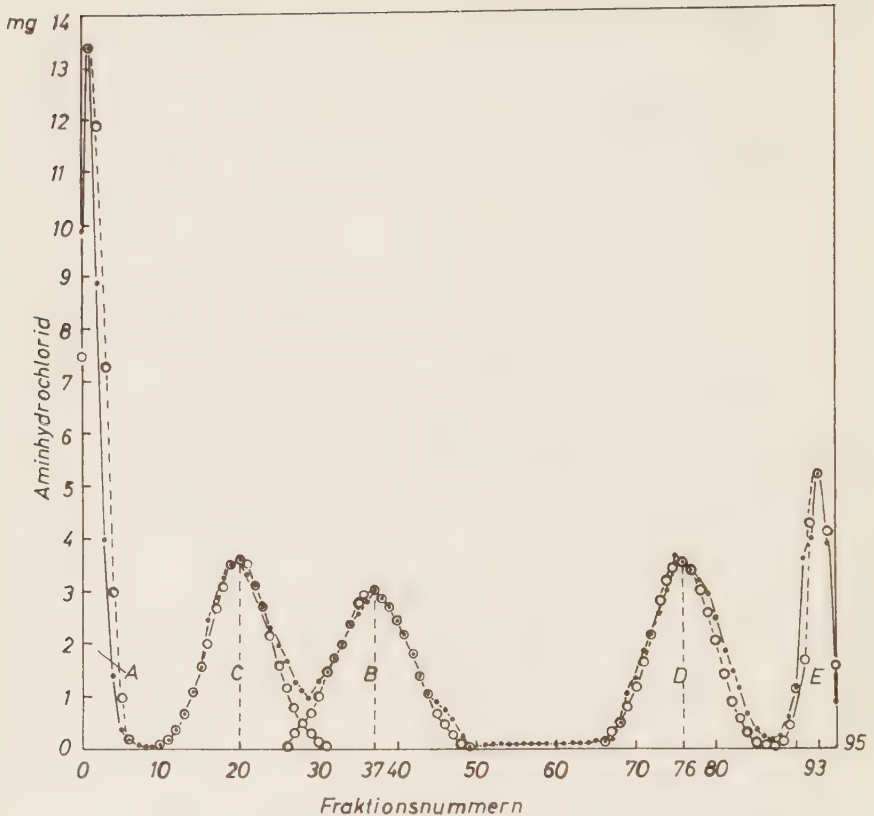


Abbildung 1: Auftrennung eines Gemisches von fünf Aminen durch CRAIG-Verteilung ohne Nachfraktionierung.

Amingemisch vorgelegt (Bestandteile vgl. Tabelle 1.):
 40 mg Komponente A; 40 mg Komponente B; 40 mg Komponente C;
 40 mg Komponente D; 20 mg Komponente E.

Verteilungsverfahren: 95-stufiger CRAIG-Grundprozeß.

Lösungsmittelsystem: Chloroform/Methanol/Salzsäure 2 %
 (40:12:28 Vol.T.)

Volumina der Phasen: Oberphase 25 ml, Unterphase 25 ml.

Volumenverhältnis: $V = 1,0 = V_{\text{Oberphase}} : V_{\text{Unterphase}}$

● — ● — ● — ●

gefundene Kurve

○ — ○ — ○ — ○

berechnete Kurve

Tabelle 1: Verteilung eines Amingemisches durch einen 95-stufigen CRAIG-Grundprozess.

Komponente A: (D,L)-N,N'-Dibutyl- α , α' -diphenyl-äthylendiamin

" B: meso-N,N'-Dibutyl- α , α' -diphenyl-äthylendiamin

" C: α -Phenyl- α -butylamino- β -methylpropan

" D: Benzylbutylamin

" E: Butylamin

Lösungsmittelsystem: Chloroform:Methanol:Salzsäure 2 % (40:12:28 Vol.T.)

Komponente	Vorgelegt		Wiedergefunden		Abweichung in	
	mg	% +)	mg	% +)	mg	% ++)
A	40	22,22	38,5	22,4	-1,5	+0,18
B	40	22,22	36,6	21,3	-3,4	-0,92
C	40	22,22	37,0	21,6	-3,0	-0,62
D	40	22,22	39,1	22,8	-0,9	+0,58
E	20	11,11	20,4	11,9	+0,4	+0,79
	180	100,0	171,6	100,0	-8,4	-

+) %-Anteile sind jeweils auf die Gesamtmenge der vorgelegten bzw. wiedergefundenen Amine bezogen.

++) Differenz zwischen den Prozentanteilen der vorgelegten und der jeweils wiedergefundenen Mengen.

2. Trennung von Amingemischen durch Verteilungen mittels 34-stufigen CRAIG-Grundprozesses mit Nachfraktionierung.

Um zu erproben, ob die Trennung eines komplizierten Amingemisches sich auch mit einer einfacheren, nicht automatischen Verteilungsapparatur durchführen läßt, wurde versucht, die Trennung eines Gemisches der oben angegebenen Amine in einer Verteilungsbatterie nach E. HECKER ⁸⁾ mit 36 Elementen unter Heranziehung des Verfahrens der "Nachfraktionierung" vorzunehmen. Diese Versuche wurden so durchgeführt, daß sich in einer Versuchsserie dem CRAIG-Grundprozess, der die Batterie mit $n = 34$ Schritten vollständig durchlief, eine Nachfraktionierung mit 61maliger Entnahme der Oberphase aus dem letzten Element anschloß, während in einer zweiten Versuchsreihe die Oberphase nur 20mal entnommen wurde. Es handelt sich um Versuche, bei denen einmal insgesamt 95 Verteilungsschritte und das zweite Mal nur 54 Verteilungsschritte vorlagen. Um den Verteilungseffekt zu vergrößern, wurde das Volumenverhältnis Oberphase:Unterphase $V = 1,0$ (25ml/25ml) im Versuch mit der nicht automatischen Apparatur weiterhin auf $V = 1,6$ (16ml/10ml) erhöht. Diese Volumenänderung im Lösungsmittelsystem bewirkt bei sonst gleichen Versuchsbedingungen eine beträchtliche Änderung der Verteilungszahlen, wie sich aus Tabelle 2 (s. S. 11) ergibt.

a) Verteilung mit 61maliger Entnahme bei der Nachfraktionierung

Die Ergebnisse der Verteilung mit 61maliger Entnahme bei der Nachfraktionierung sind in Abb. 2 (s.S. 12) wiedergegeben.

Wie die Abbildung zeigt, werden bei der Nachfraktionierung mit 61 Entnahmen die Komponenten A, B und C untereinander und von den beiden letzten Komponenten D und E, die sich zusammen in den entnommenen Fraktionen Nr. 0'-20' befinden, gut getrennt. Die Komponente A befindet sich in den Elementen Nr. 0-8 mit einem Maximum bei Nr. 2, die Komponente C in den Elementen Nr. 18-34 mit einem Maximum bei Nr. 26, während die Komponente B in den Entnahmen Nr. 22'-60' der Nachfraktionierung auftritt, mit einem Maximum bei Nr. 40'.

Tabelle 2: Verteilung von Aminen bei der CRAIG-Verteilung.

Amine: A = (D,L)-N,N'-Dibutyl- α , α' -diphenyläthylendiamin
 B = meso-N,N'-Dibutyl- α , α' -diphenyläthylendiamin
 C = α -Phenyl- α -butylamino- β -methylpropan
 D = Benzylbutylamin
 E = Butylamin

Lösungsmittelsystem: Chloroform/Methanol/Salzsäure 2 %
 (40:12:28 Vol.T.)

I = Verteilungszahlen $\bar{G}$ beim 95-stufigen CRAIG-Grundprozess ohne Nachfraktionierung

II = Verteilungszahlen $\bar{G}$ beim 34-stufigen CRAIG-Grundprozess mit Nachfraktionierung

Komponente	Verteilungszahlen $\bar{G}$	
	I Volumenverhältnis V=1,0; Temp. 23°C	II Volumenverhältnis V=1,6; Temp. 20°C
A	0,019	0,025
B	0,64	0,85
C	0,27	0,38
D	3,92	4,55
E	37,4	44,38

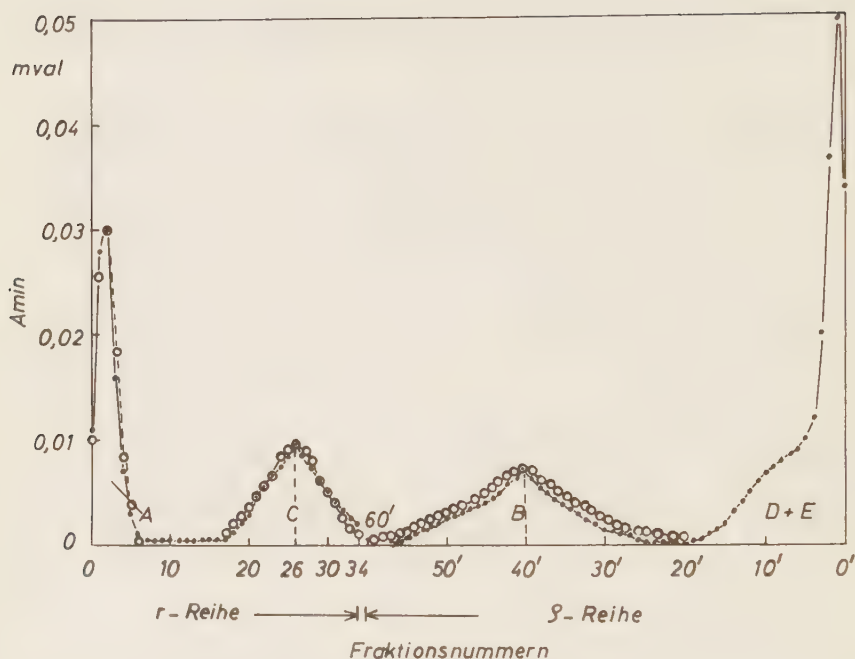


Abbildung 2: Auftrennung eines Gemisches von fünf Aminen durch CRAIG-Verteilung mit Nachfraktionierung.

Amingemisch vorgelegt (Bestandteile vgl. Tabelle 3):

0,1 mval (=19,9 mg) Komponente A; 0,1 mval (19,9 mg) Komponente B;
0,1 mval (=24,2 mg) Komponente C; 0,1 mval (19,9 mg) Komponente D;
0,1 mval (=10,9 mg) Komponente E.

Verteilungsverfahren: 34-stufiger CRAIG-Grundprozeß mit 61maliger einphasiger Entnahme bei der Nachfraktionierung.

Lösungsmittelsystem: Chloroform/Methanol/Salzsäure 2 %
(40:12:28 Vol.T.)

Volumina der Phasen: Oberphase 16 ml, Unterphase 10 ml.

Volumenverhältnis: $V = 1,6 = V_{\text{Oberphase}} : V_{\text{Unterphase}}$

r-Reihe: CRAIG-Grundprozeß

S-Reihe: Nachfraktionierung

● — ● — ● — ● — ● gefundene Kurve

○ — ○ — ○ — ○ — ○ berechnete Kurve

Die Komponenten D und E in den Entnahmen Nr. 0'-19' sind praktisch nicht getrennt. Aber auch sie können in reiner Form isoliert werden, wenn man die Verteilung dieser Fraktionen mit verändertem Lösungsmittelsystem wiederholt. Als geeignet hat sich hierfür eine Mischung von Chloroform/Natriumbicarbonatlösung 2% im Mischungsverhältnis 1:1 (Vol.T.) erwiesen. Wie Abb. 3 (s.S. 14) zeigt, ist die Trennung der beiden Komponenten D und E bei dieser Nachverteilung schon nach 8 Schritten vollständig. Aus Tabelle 3 und Tabelle 4 (s.S. 15 und S. 16) ergibt sich weiterhin, daß von den 948mg der insgesamt eingesetzten Substanzen 884mg, entsprechend 93,3 % wiedergefunden werden. Die Abweichungen der wiedergefundenen Mengen der einzelnen Komponenten von den zugehörigen Vorlagen betragen hier im Durchschnitt $\pm 1,3$ %.

b) Verteilung mit 20maliger Entnahme bei der Nachfraktionierung

Die Ergebnisse der Verteilung mit der auf 20 Entnahmen verringerten Nachfraktionierung sind in Abb. 4 (s.S. 17) wiedergegeben. Auch bei diesem erheblich verkürzten Verfahren ist noch eine starke Auftrennung des Gemisches zu beobachten. Allerdings werden nur noch die Komponente A von den übrigen Komponenten und die Komponenten B und C von den Komponenten D und E vollständig getrennt. Die Komponente A befindet sich in den Elementen Nr. 0-5, während sich die Komponenten B und C auf die Elemente Nr. 7-34 verteilen, und zwar enthalten die Elemente Nr. 7-15 reines C, Nr. 16-22 Gemische von B und C und die Elemente Nr. 23-34 reines B. Dabei sind die Maxima

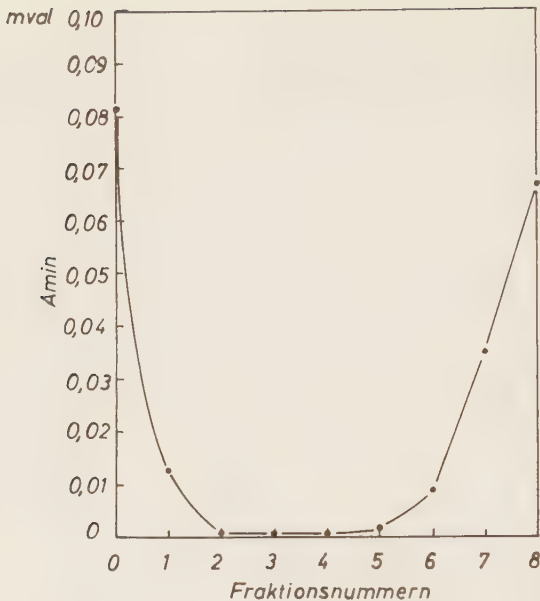


Abbildung 3: Trennung von Benzylbutylamin (Komponente D) und Butylamin (Komponente E) durch CRAIG-Verteilung.

Amingemisch vorgelegt (Bestandteile vgl. Tabelle 4):
0,1 mval (=19,9 mg) Komponente D; 0,1 mval (=10,9 mg) Komponente E

Verteilungsverfahren: 8-stufiger CRAIG-Grundprozeß

Lösungsmittelsystem: Chloroform/Natriumbicarbonatlösung 2 % (50:50 Vol.T.)

Volumina der Phasen: Oberphase 16 ml, Unterphase 10 ml

Volumenverhältnis: $V = 1,6 = \frac{V_{\text{Oberphase}}}{V_{\text{Unterphase}}}$

für beide Komponenten eindeutig ausgeprägt und befinden sich für Komponente C in Element Nr. 14 bzw. für Komponente B in Element Nr. 24. Die Komponenten D und E sind schließlich, wie in der Versuchsreihe des vorhergehenden Abschnitts, wiederum in den Elementen Nr. 0' - 19' der Nachfraktionierung enthalten.

Tabelle 3: Verteilung eines Amingemisches durch einen 34-stufigen CRAIG-Grundprozess mit 61 Nachfraktionierungen

Lösungsmittelsystem: Chloroform/Methanol/Salzsäure 2 % (40:12:28 Vol.T.)

Zahl der Verteilungsschritte: insgesamt 95

Komponente	Vorgelegt		Wiedergefunden		Abweichung in	
	mg	% +)	mg	% +)	mg	% ++)
A	19,9	21,0	18,7	21,2	-1,2	+0,2
B	19,9	21,0	19,9	22,5	0	+1,5
C	24,2	25,6	20,8	23,6	-3,4	-2,0
D	19,9	21,0	19,2	21,6	-0,7	+0,6
E	10,9	11,4	9,8	11,1	-1,1	-0,3
Summe	94,8	100,0	88,4	100,0	-6,4	-

+) %-Anteile sind jeweils auf die Gesamtmenge der vorgelegten bzw. wiedergefundenen Amine bezogen

++) Differenz zwischen den Prozentanteilen der vorgelegten und der jeweils wiedergefundenen Mengen.

Tabelle 4: Verteilung der Komponenten D und E durch einen 8-stufigen CRAIG-Grundprozess.

Lösungsmittelsystem: Chloroform/Natriumbicarbonatlösung 2 % (50:50 Vol.T.)

Komponente	Vorgelegt		Wiedergefunden		Abweichung in	
	mg	% +)	mg	% +)	mg	% ++)
D	19,9	64,6	19,2	66,2	-0,7	+1,6
E	10,9	35,4	9,8	33,8	-1,1	-1,6
Summe	30,8	100,0	29,0	100,0	-1,8	-

+) %-Anteile sind jeweils auf die Gesamtmenge der vorgelegten bzw. wiedergefundenen Amine bezogen.

++) Differenz zwischen den Prozentanteilen der vorgelegten und der jeweils wiedergefundenen Mengen.

Demgemäß ist dieses abgekürzte Verfahren für die präparative Reingewinnung der einzelnen Komponenten nicht mehr brauchbar. Hierfür muß eine Verteilung mit mindestens 95 Schritten verwendet werden. Für analytische Zwecke reicht aber die verkürzte Verteilung mit 34 Grundschritten und 20 Entnahmen bei der Nachfraktionierung meist noch aus. Doch muß man die überlappenden Kurventeile B und C dann in folgender Weise auswerten:

Man zieht, wie in Abb. 4a erläutert, durch die Maxima von B und C je eine Senkrechte, mißt für die einzelnen Meßpunkte der Kurvenaussenseite den Abstand Senkrechte/Meßpunkte (a) und überträgt diese Entfernung als a' auf die andere Seite von

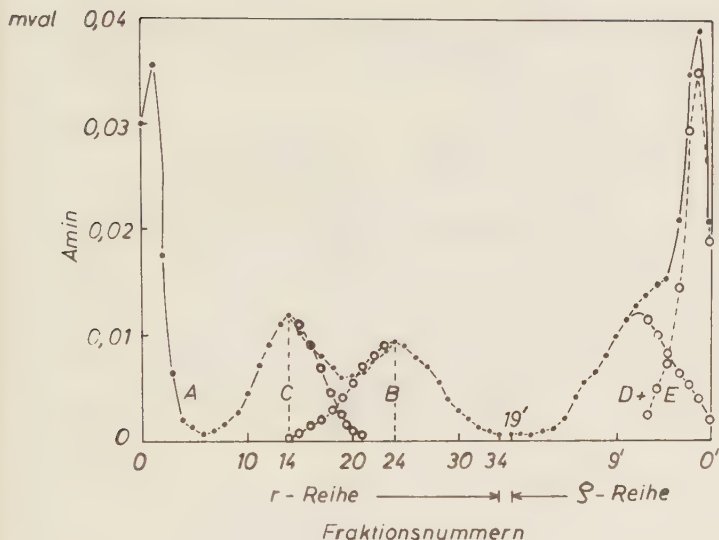


Abbildung 4: Auftrennung eines Gemisches von fünf Aminen durch CRAIG-Verteilung mit verkürzter Nachfraktionierung.

Amingemisch vorgelegt (Bestandteil vgl. Tabelle 5):

0,1 mval (= 19,9 mg) Komponente A; 0,1 mval (=19,9mg) Komponente B;
 0,1 mval (= 24,2 mg) Komponente C; 0,1 mval (=19,9mg) Komponente D;
 0,1 mval (=10,9 mg) Komponente E.

Verteilungsverfahren: 20 Entnahmen bei der Nachfraktionierung

Lösungsmittelsystem: Chloroform/Methanol/Salzsäure 2 %
 (40:12:28 Vol.T.)

Volumina der Phasen: Oberphase 16 ml, Unterphase 10 ml

Volumenverhältnis: $V = 1,6 = V_{\text{Oberphase}} : V_{\text{Unterphase}}$

r-Reihe CRAIG-Grundprozess

S-Reihe Nachfraktionierung

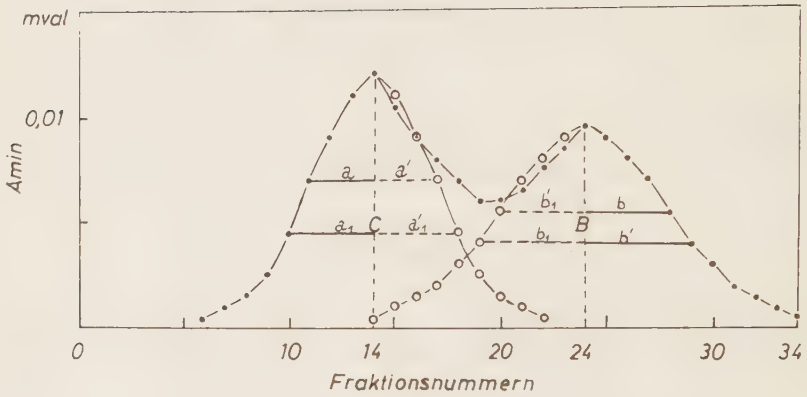


Abbildung 4a: Graphische Auswertung von Verteilungskurven mit überlappenden Kurventeilen bei der CRAIG-Verteilung von Amingemischen

(vgl. auch Abb. 4)

der Senkrechten (Kurveninnenseite). Wenn man nun die einzelnen Punkte, die sich bei der Übertragung ergeben, durch eine Linie (—o—o—o) verbindet, so erhält man zwei Glockenkurven. Die Flächen unter den Glockenkurven sind ein Maß für die zugehörigen Komponenten.

Die Stoffe D und E der Nachfraktion ~~an~~ Nr. 0'-19' lassen sich wieder durch eine nachfolgende nochmalige Verteilung zwischen Chloroform und Natriumbicarbonatlösung (2 %) trennen (vgl. S. 13). Doch kann auch hier, in analoger Weise wie oben, eine graphische Auswertung durchgeführt werden, die allerdings nicht ganz so exakt ist, da das Maximum der Komponente D nicht deutlich ausgeprägt ist.

Gemäß Tabelle 5 (s.S. 20) sind von den 94,8 mg der insgesamt eingesetzten Substanzen 89,96 mg, entsprechend etwa 95 % wiedergefunden worden, und die Abweichungen der prozentualen Anteile der einzelnen Komponenten von den entsprechenden Sollwerten der Vorlagen sind bei Komponenten A, B und D kleiner als 1 %. Nur bei den Komponenten C und E steigen sie auf $\pm 2,2\%$ an, ein Zeichen dafür, daß die graphische Auswertung der überlappenden Kurventeile mit gewissen Fehlern behaftet ist, die aber im vorliegenden Fall noch weit hinter den Schwankungsbreiten der präparativen Aufarbeitung ($> \pm 10\%$) zurückbleiben. Die höheren Abweichungen sind vornehmlich dadurch bedingt, daß die Verteilungskurven nicht völlig symmetrisch sind, sondern schwach schiefe Glockenkurven darstellen. Eingehende Untersuchungen an Gemischen mit wechselnden Mengen der Komponenten B und C, deren Ergebnisse

Tabelle 5: Verteilung eines Amingemisches durch einen 34-stufigen CRAIG-Grundprozess mit 20 Nachfraktionierungen.

Komponente A: (D,L)-N,N'-Dibutyl- α , α' -diphenyl-äthylendiamin

" B: meso-N,N'-Dibutyl- α , α' -diphenyl-äthylendiamin

" C: α -Phenyl- α -butylamino- β -methylpropan

" D: Benzylbutylamin

" E: Butylamin

Lösungsmittelsystem: Chloroform/Methanol/Salzsäure 2 % (40:12:28 Vol.T.)

Zahl der Verteilungsschritte: insgesamt 54

Komponente	Vorgelegt		Wiedergefunden		Abweichung in	
	mg	% +)	mg	% +)	mg	% ++)
A	19,9	21,0	18,60	20,68	-1,30	-0,32
B	19,9	21,0	19,00	21,12	-0,90	+0,12
C	24,2	25,6	21,05	23,44	-3,15	-2,16
D	19,9	21,0	19,00	21,12	-0,90	+0,12
E	10,9	11,4	12,31	13,64	+1,41	+2,24
Summe	94,8	100,0	89,96	100,0		

+) %-Anteile sind jeweils auf die Gesamtmenge der vorgelegten bzw. wiedergefundenen Amine bezogen.

++) Differenz zwischen den Prozentanteilen der vorgelegten und der jeweils wiedergefundenen Mengen.

in Tabelle 6 (s.S. 22) wiedergegeben sind, zeigen, daß die Größe der Fehler bei der graphischen Auswertung von dem Mengenverhältnis B:C abhängig ist und daß sich dieses Auswertungsverfahren nicht bei allen Mischungen anwenden läßt. Es liefert nur brauchbare Resultate, wenn der Anteil der Komponente B in der Mischung nicht zu gering ist. Überwiegt die Komponente B, so sind die Unterschiede zwischen den vorgelegten und wiedergefundenen Mengen gering ($< 1\%$). Wenn die Komponenten B und C in etwa gleichen Mengen vorliegen, weichen die prozentualen Anteile der wiedergefundenen Mengen bis zu etwa 2,5 % von den Ausgangsmengen ab (vgl. Tab. 1, 6 und 8). Überwiegt die Komponente C, dann werden für die Komponente B zu hohe und für die Komponente C zu niedrige Werte gefunden. So findet man z. B. beim Mischungsverhältnis von 70 % C : 30 % B nur 64,1 % C bzw. 35,9 % B. Der Fehler beträgt also schon $\pm 5,9\%$. Bei noch höheren Anteilen an C (z.B. C 90 %; B 10 %) sind die Verteilungskurven schließlich nicht mehr auswertbar.

Hieraus ergibt sich für die Aufarbeitung des Reaktionsgemisches von Benzylidenbutylamin mit GRIGNARD-Reagentien als Arbeitsregel: Das Arbeit und Zeit ersparende, verkürzte Verteilungsverfahren mit 34 Grundschritten und 20 Nachfraktionierungen läßt sich nur dann anwenden, wenn keine zu hohen Ausbeuten an normalem Addukt (Komponente C) der GRIGNARD-Reaktion zu erwarten sind. Ist die Ausbeute an Komponente C hoch, so muß die Zahl der Nachfraktionierungen auf das 3fache (etwa 60 Entnahmen) erhöht werden.

Tabelle 6: Verteilung der Komponenten B und C bei wechselndem Mengenverhältnis durch einen 34-stufigen CRAIG-Grundprozeß mit 20 Nachfraktionierungen.
Vorlage: Jeweils 100 mg Gemisch von den Komponenten B und C
Lösungsmittelsystem: Chloroform/Methanol/Salzsäure 2 % (40:12:28 Vol.T.)
Zahl der Verteilungsschritte: insgesamt 54

Komponente B: meso-N,N'-Dibutyl- α,α' -diphenyläthylendiamin					Komponente C: α -Phenyl- α' -butylamino- β -methylpropan					
Vorgelegt		Wiedergefunden		Abweichung in	Vorgelegt		Wiedergefunden		Abweichung in	
mg	% +)	mg	% +)	mg	mg	% +)	mg	% +)	mg	% ++)
97,5	97,5	93,0	97,4	-4,5	2,5	2,5	2,49	2,6	-0,1	+0,1
95,0	95,0	92,6	94,9	-2,4	5,0	5,0	5,06	5,1	+0,06	+0,1
90,0	90,0	86,6	89,9	-3,4	10,0	10,0	9,66	10,1	-0,04	+0,1
70,0	70,0	67,8	69,5	-2,2	30,0	30,0	29,7	30,5	-0,3	+0,5
30,0	30,0	37,8	35,9	+7,8	70,0	70,0	67,6	64,1	-2,4	-5,9
10,0	10,0	nicht	a u s w e r t b a r		90,0	90,0	nicht	a u s w e r t b a r		
5,0	5,0	nicht	a u s w e r t b a r		95,0	95,0	nicht	a u s w e r t b a r		
2,5	2,5	nicht	a u s w e r t b a r		97,5	97,5	nicht	a u s w e r t b a r		

+) %-Anteile sind jeweils auf die Gesamtmenge der vorgelegten, bzw. wiedergefundenen Amine bezogen.

++) Differenz zwischen den Prozentanteilen der vorgelegten und der jeweils wiedergefundenen Mengen.

c. Abhängigkeit der Verteilungszahlen von der Konzentration und der Temperatur

Bei der graphischen Auswertung der im vor^{her}gehenden Abschnitt b beschriebenen Verteilungsversuche mit 20 Nachfraktionierungen war eine genaue Kenntnis der Verteilungszahlen der zu trennenden Stoffe notwendig, um in den sich überlappenden Kurventeilen die Lage der Verteilungsmaxima genau bestimmen zu können. Da bekannt ist, daß die Verteilungszahlen vielfach von der Temperatur und Konzentration der zu verteilenden Stoffe abhängen, wurden die Einflüsse dieser Faktoren auf die vorliegenden Verteilungssysteme einer eingehenderen Untersuchung unterzogen, insbesondere hinsichtlich des Verhaltens der Mesoform des dimeren Reduktionsproduktes ^{meso}-N,N'-Dibutyl- α,α' -diphenyläthylendiamin (Komponente B) und des normalen Additionsproduktes α -Phenyl- α -butylamino- β -methylpropan (Komponente C).

Die Abb. 5 und 6 (s.S. 24 und 25) sowie 7 und 8 (s.S. 26 und 27) geben die Verteilungsisothermen der Komponente B bei den Temperaturen 16°, 18°, 21° und 24° C bzw. der Komponente C bei den Temperaturen 16°, 21° und 24° C für je zwei verschiedene Konzentrationsbereiche im Lösungsmittelsystem Chloroform/Methanol/Salzsäure 2 % (40:12:28 Vol.T.) wieder. Die Abb. 5 und 7 beziehen sich auf die Verteilung kleinerer Mengen Aminhydrochloride (etwa 0,01 - 0,05 mval) zwischen 16 ml Oberphase und 10 ml Unterphase des obigen Lösungsgemisches, während die Abb. 6 und 8 die Verteilungsisothermen für größere Mengen der Aminsalze (über 0,05 mval) bei sonst gleichen

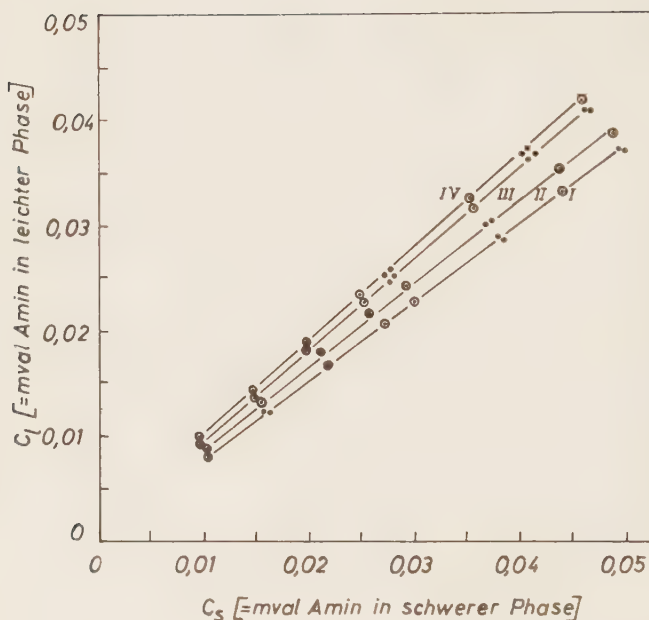


Abbildung 5: Verteilungsisothermen des meso-N,N'-Dibutyl- α,α' -diphenyläthylendiamin bei kleineren Vorlägen im Temperaturbereich zwischen 16° - 24° C.

Lösungsmittelsystem: Chloroform/Methanol/Salzsäure 2 %
(40:12:28 Vol.T.)

Volumina der Phasen: Oberphase 16 ml, Unterphase 10 ml

Volumenverhältnis: $V = 1,6 = V_{\text{Oberphase}} : V_{\text{Unterphase}}$

Temperaturen:
16° C (Kurve I)
18° C (Kurve II)
21° C (Kurve III)
24° C (Kurve IV)

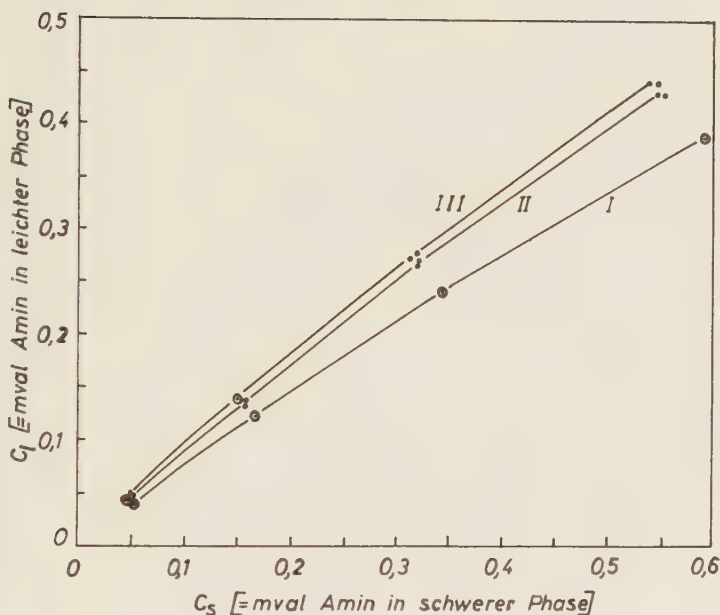


Abbildung 6: Verteilungsisothermen des meso-N,N'-Dibutyl- α,α' -diphenyläthylendiamin bei größeren Vorlagen im Temperaturbereich zwischen 16°-24° C.

Lösungsmittelgemisch: Chloroform/Methanol/Salzsäure 2 %
(40:12:28 Vol.T.)

Volumina der Phasen: Oberphase 16 ml, Unterphase 10 ml.

Volumenverhältnis: $V = 1,6 = V_{\text{Oberphase}} : V_{\text{Unterphase}}$

Temperaturen: 16° C (Kurve I)

21° C (Kurve II)

24° C (Kurve III)

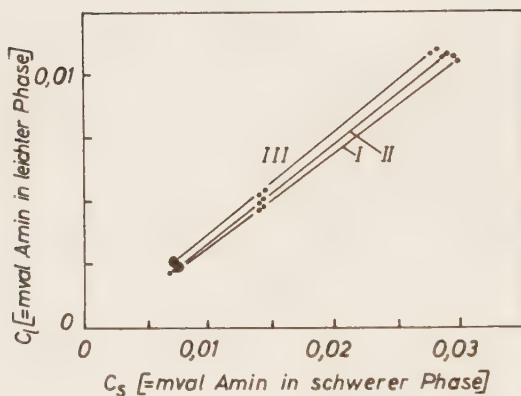


Abbildung 7: Verteilungsisothermen des α -Phenyl- α -butylamino- β -methylpropan bei kleineren Vorlagen im Temperaturbereich zwischen 16°-24° C.

Lösungsmittelsystem: Chloroform/Methanol/Salzsäure 2 %
(40:12:28 Vol.T.)

Volumina der Phasen: Oberphase 16 ml, Unterphase 10 ml.

Volumenverhältnis: $V = 1,6 = \frac{V_{\text{Oberphase}}}{V_{\text{Unterphase}}}$

Temperaturen: 16° C (Kurve I)

21° C (Kurve II)

24° C (Kurve III)

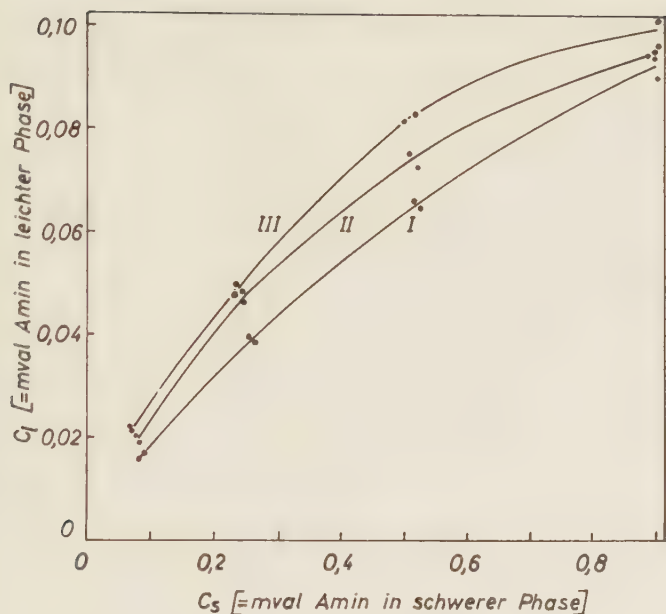


Abbildung 8: Verteilungsisothermen des α -Phenyl- α -butylamino- β -methylpropan bei größeren Vorlagen im Temperaturbereich zwischen 16° - 24° C.

Lösungsmittelsystem: Chloroform/Methanol/Salzsäure 2 %
(40:12:28 Vol.T.)

Volumina der Phasen: Oberphase 16 ml, Unterphase 10 ml.

Volumenverhältnis: $V = 1,6 = \frac{V_{\text{Oberphase}}}{V_{\text{Unterphase}}}$

Temperaturen: 16° C (Kurve I)
 21° C (Kurve II)
 24° C (Kurve III)

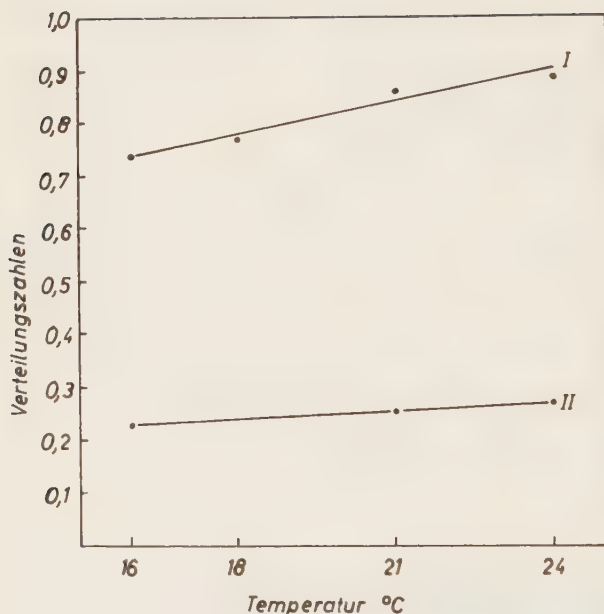


Abbildung 9: Abhängigkeit der Verteilungszahlen von der Temperatur.

Kurve I: meso-N,N'-Dibutyl- α , α' -diphenyl-äthylendiamin
 Kurve II: α -Phenyl- α -butylamino- β -methylpropan
 Lösungsmittelsystem: Chloroform/Methanol/Salzsäure 2 % (40:12:28 Vol.T.)
 Volumina der Phasen: Oberphase 16 ml, Unterphase 10 ml.
 Volumenverhältnis: $V = 1,6 = V_{\text{Oberphase}} : V_{\text{Unterphase}}$

Bedingungen wiedergeben. Bei den niederen Konzentrationen [beim meso-N,N'-Dibutyl- α,α' -diphenyläthylendiamindihydrochlorid zwischen 0,01 - 0,05 mval (vgl. Abb. 5) und bei dem Addukt α -Phenyl- α -butylamino- β -methylpropanhydrochlorid zwischen 0,01 - 0,05 mval (vgl. Abb. 7)] bilden die Meßpunkte der Meßreihen bei den verschiedenen Temperaturen jeweils gerade Linien und zeigen damit an, daß die Verteilungszahlen in den niederen Konzentrationsbereichen konzentrationsunabhängig sind. Bei den höheren Konzentrationen ist das nicht mehr der Fall. In den Abb. 6 und 8 weisen die Isothermen eine deutliche Krümmung auf, die offensichtlich mit dem Anstieg der Konzentration zunimmt, besonders gut erkennbar in Abb. 8 (Kurve I und III). Hier tritt eine Konzentrationsabhängigkeit der Verteilungszahlen zutage, die allerdings bei der praktischen Anwendung der Verteilung zwecks Trennung der Amine nicht von Belang ist, da derartig hohe Konzentrationen nur in Ausnahmefällen und dann auch nur bei den ersten 2 bis 3 Schritten des Verteilungsvorganges zu erwarten sind. Anders ist es dagegen mit der Temperaturabhängigkeit. Hier macht sich in allen Fällen, auch bei niederen Konzentrationen, ein Einfluß auf die Verteilungszahlen deutlich bemerkbar. Dieser Einfluß ist, wie Abb. 9 (s.S.28) zeigt, bei den Komponenten B (Kurve I) etwas größer als bei der Komponente C (Kurve II). Im Temperaturbereich zwischen 16°-24° C steigen die Verteilungszahlen bei der Komponente B von 0,74 auf 0,89, also um etwa 20 % an, während sie sich bei der Komponente C von 0,235 bis 0,278, also um etwa 16 % ändern.

Diese Temperaturabhängigkeit vermag die Ergebnisse bei der im Abschnitt 2b beschriebenen graphischen Auswertung schon merklich beeinflussen, so daß es notwendig ist, bei dieser Art der Verteilung die Temperatur möglichst konstant zu halten.

3) Trennung von Amingemischen durch Verteilung mittels 130-stufigen CRAIG-Grundprozesses und Vereinfachung der analytischen Bestimmung durch Zusammenfassung von Einzelfraktionen zu Fraktionsgruppen.

Die Auftrennung und Bestimmung der 5 Amine mittels 95-stufigen CRAIG-Grundprozesses, wie in Abschnitt 1 und 2a beschrieben, erfordern einen erheblichen Arbeitsaufwand, der abgesehen von den Handhabungen bei den Schüttelprozessen an den handbetriebenen Geräten, hauptsächlich durch die 96 analytischen Bestimmungen der Einzelfraktionen verursacht wird. Die Verringerung der Verteilungsschritte auf 54 beim Nachfraktionierungsverfahren des Abschnittes 2b und die damit verbundene Verminderung der analytischen Bestimmungen führt zwar zu einer Vereinfachung des Prozesses und zur Verkürzung der Versuchsdauer, doch ist das Verfahren in dieser Form nur begrenzt anwendbar, da es eine einwandfreie Auswertung der Ergebnisse nur innerhalb eines bestimmten Mischungsbereiches der Komponente B und C zuläßt (vgl. S. 21).

Die quantitative Bestimmung der 5 Amine nebeneinander läßt sich jedoch schnell und unter wenig Arbeitsaufwand erreichen, wenn man die Versuche in einer vollautomatischen Verteilungsbatterie mit so vielen Verteilungsschritten durchführt, daß alle Komponenten vollständig voneinander getrennt werden. Unter dieser Voraussetzung ist es für die quantitative Auswertung eines Verteilungsversuches nicht mehr erforderlich, alle Fraktionen einzeln zu untersuchen.

Man kann vielmehr die jeweils unter den verschiedenen Glockenkurven liegenden Fraktionen zu Fraktionsgruppen zusammenfassen und die darin enthaltenen Amine durch je eine Bestimmung ermitteln.

Die Mindestzahl der Verteilungsschritte für die vollständige Trennung der 5 Komponenten des untersuchten Amingemisches läßt sich durch einfache Überlegungen aus den Ergebnissen des in Abschnitt 1 beschriebenen 95-stufigen Grundprozesses leicht ermitteln. Wie Abb.1 (s.S.8) zeigt, ist nach 95-stufiger Verteilung nur noch die Trennung der Komponente B und C unvollständig. Sie liegen noch in 4 Fraktionen (Verteilungselemente Nr. 27-30) in Mischung vor. Um auch diese Mischfraktionen vollständig zu trennen, sind weitere Verteilungsschritte notwendig, in deren Verlauf die Komponente B schneller vorwärts rückt als die Komponente C, daran erkennbar, daß sich die Maxima der Glockenkurven B und C weiter voneinander entfernen. Wie dieser Abstand der Maxima der Glockenkurven mit zunehmender Zahl der Verteilungsschritte größer wird, veranschaulichen die Zahlenwerte in Tab. 7, S. 32. Die Werte in der letzten Spalte der Tabelle zeigen, daß bei 115 Verteilungsschritten diese Maxima um 4 Verteilungselemente weiter voneinander entfernt sind als bei 95 Verteilungsschritten, und bei 130 Verteilungsschritten um 6 Verteilungselemente auseinander gerückt sind. Da die Trennung der Komponenten B und C in den Mischfraktionen in annähernd dem gleichen Ausmaß erfolgt, wie das Auseinanderrücken der Kurvenmaxima, wird die Trennung bei 115 Verteilungsschritten praktisch durchgeführt sein. Um aber etwaige durch Konzentrations- und Temperatureinflüsse bedingte Abweichungen der Verteilungszahlen, die nach Abschnitt 2 c unter ungünstigen Bedingungen bis zu 20 % betragen können, auf den Trennungsvorgang auszuschalten, wurde die Zahl der

Verteilungsschritte sicherheitshalber auf 130 Verteilungsschritte erhöht. Dabei vergrößert sich die Entfernung zwischen den Maxima der Komponenten B und C um 6 Verteilungselemente, wodurch die vollständige Trennung auch dieser Produkte sichergestellt ist.

Tabelle 7; Die Kurvenmaxima der Komponenten B und C im Verteilungsprozess bei verschiedenen Verteilungsschritten

Komponente B: meso-N,N'-Dibutyl- α , α' -diphenyläthylendiamin

" C: α -Phenyl- α -butylamino- β -methylpropan

Zahl der Verteilungs- schritte	$r_{\max}$ -Werte ^{+))}		Entfernung der Kurven- maxima für (B-C) $r_{\max}$	Zunahme der Entfernung der Kurven- maxima gegenüber $\Delta r_{\max 95}$
	Komponente B	Komponente C		
95	37 ⁺⁺⁾	20 ⁺⁺⁾	17	0
100	39	21	18	1
105	41	22	19	2
110	43	23	20	3
115	45	24	21	4
120	46	24	22	5
125	48	26	22	5
130	51	28	23	6

+) In einem Verteilungsprozess ist $r_{\max}$ die Nummer derjenigen Fraktion, mit der das Maximum der Teilkurve der betreffenden Komponente zusammenfällt; sie ergibt sich nach der Formel

$$r_{\max} = \frac{(n + 0,5) G - 0,5}{1 + G}$$

wenn G die Verteilungszahl und n die Zahl der Verteilungsschritte ist.

++) Diese Werte sind Abb. 1 entnommen.

Der erweiterte 130-stufige CRAIG-Grundprozess wurde mit einem Reaktionsgemisch durchgeführt, das durch Umsetzung von Benzylidenbutylamin mit Isopropylmagnesiumbromid unter Zusatz von 5 mol% Mangan(II)-chlorid nach 4-stündiger Reaktionsdauer bei 50° C erhalten war. Es enthielt die gleichen Bestandteile wie die Amingemische bei den Modellversuchen in Abschnitt 1 und 2, wenn auch in abweichendem Mengenverhältnis. Die Verteilung erfolgte wiederum in der automatischen Apparatur von F.A. von METZSCH mit dem Lösungsmittelsystem Chloroform/Methanol/Salzsäure 2% (40:12:28 Vol.T.) bei einem Volumenverhältnis Unterphase/Oberphase V = 25ml:25ml bei 19,5° C, und wurde in zwei verschiedenen Versuchsanordnungen durchgeführt.

Beim ersten Versuch erfolgte die Bestimmung der Amine in jedem Element der Verteilungsbatterie gesondert. Die Ergebnisse sind in Abb.10 (S. 34) wiedergegeben, die durch die 5 voneinander abgesetzten Glockenkurven die vollständige Trennung der einzelnen Komponenten eindeutig erkennbar aufzeigt. Im einzelnen sind die Komponenten wie folgt verteilt Es befindet sich;

Komponente A in den	Elementen	Nr.	0 - 10
" B in den	" "	45 - 73	
" C in den	" "	20 - 42	
" D in den	" "	102 - 119	
" E in den	" "	120 - 130	

Die quantitative Bestimmung der Amine in den einzelnen Gefäßen erfolgte durch Titration mit n/100 p-Toluolsulfonsäure in Chloroformlösung und benötigte einschließlich der Auswertung der Ergebnisse etwa 15 Stunden Arbeitszeit.

Beim zweiten Versuch wurden die zu den einzelnen Teilkurven gehörigen Fraktionen zu 5 Fraktionsgruppen zusammengefaßt, so daß an

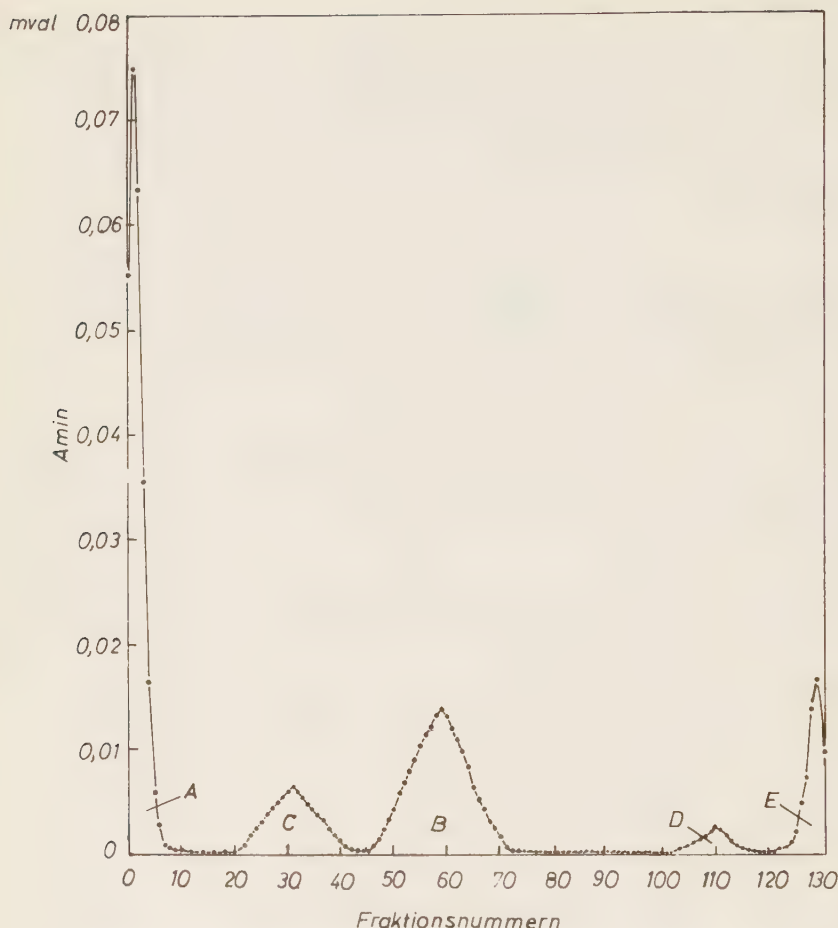


Abbildung 10: Auftrennung eines Reaktionsgemisches aus 0,2 Mol Isopropylmagnesiumbromid und 0,1 Mol Benzylidenbutylamin durch CRAIG-Grundprozeß.

Reaktionsprodukte:

- | | | |
|------------|----|---|
| Komponente | A: | (D,L)-N,N'-Dibutyl- α,α' -diphenyläthylendiamin |
| " | B: | meso-N,N'-Dibutyl- α,α' -diphenyläthylendiamin |
| " | C: | α -Phenyl- α -butylamino- β -methylpropan |
| " | D: | Benzylbutylamin |
| " | E: | Butylamin |

Verteilungsverfahren: 130-stufiger CRAIG-Grundprozeß

Lösungsmittelsystem: Chloroform/Methanol/Salzsäure 2 %
(40:12:28 Vol.T.)

Volumina der Phasen: Oberphase 25 ml, Unterphase 25 ml.

Volumenverhältnis: $V = 1,0 = V_{\text{Oberphase}} : V_{\text{Unterphase}}$

Stelle von 131 Titrationen in Versuch I hier nur 5 Bestimmungen erforderlich waren. Durch diese Maßnahme wird die Versuchsdauer wesentlich verkürzt. Für die Auswertung des Verteilungsversuches benötigt man einschließlich des Sammelns der Fraktionen nur noch etwa 3 Stunden. Die Versuchsanordnung eignet sich daher besonders für Serienversuche bei denen es, wie z.B. bei reaktionskinetischen Untersuchungen, vor allem auf die Ermittlung des Mengenverhältnisses der entstehenden Reaktionsprodukte, aber weniger auf ihre Identifizierung ankommt, während die Untersuchung aller Einzelfractionen und die Auswertung der Ergebnisse in einer Verteilungskurve Möglichkeiten für einen empfindlichen Nachweis der Reaktionsprodukte und für ihre sichere Identifizierung bieten.

Tabelle 8 zeigt die Gegenüberstellung der Ergebnisse beider Versuchsanordnungen. (s.S. 36). Im Durchschnitt beträgt der Unterschied der Ausbeuten bei den beiden Verfahren nur etwa 0,4%, und auch im Höchstfall steigt er nicht über 1 %.

Die Leistungsfähigkeit des Trennungsvorganges wird weiterhin durch Versuche veranschaulicht, deren Ergebnisse in Tabelle 9 (S. 37) wiedergegeben sind. Es handelt sich um Umsetzungen von Benzylidenbutylamin mit Isopropylmagnesiumbromid mit und ohne Zusatz von Mang(II)-chlorid. Das GRIGNARD-Reagenz war dabei aus reinstem Magnesium hergestellt, und die Reagenzlösung wurde außerdem vor der Verwendung durch Filtration mittels Glassinterglocke G₄ sorgfältig von überschüssigem Magnesium befreit.

Bei Abwesenheit von $MnCl_2$ bildete sich vorwiegend die Komponente C, das normale GRIGNARD-Addukt α -Phenyl- α -butylamino- β -methylpropan. Bei der Aufarbeitung mittels der multiplikativen Verteilung ergab

Tabelle 8: Verteilung eines Reaktionsgemisches^{+) durch einen 130-stufigen CRAIG-Grundprozess.}

Komponente A: (D,L)-N,N'-Dibutyl- α, α' -diphenyläthylendiamin
 " B: meso-N,N'-Dibutyl- α, α' -diphenyläthylendiamin
 " C: α -Phenyl- α -butylamino- β -methylpropan
 " D: Benzyäbutylamin
 " E: Butylamin

Lösungsmittelsystem: Chloroform : Methanol : Salzsäure 2 %
 (40:12:28 Vol.T.)

Volumenverhältnis der Phasen: $V_{\text{Oberph.}} : V_{\text{Unterph.}} = 25\text{ml}/25\text{ml}$

Methode I = Einzelbestimmung der Amine in den 131 Fraktionen.

Methode II = Bestimmung der Amine in den fünf Fraktionsgruppen.

Reaktions- produkte	Relative Ausbeuten an Aminen		Abweichung val-%
	Methode I val-%	Methode II val-%	
A	41,9	41,5	0,4
B	30,9	31,9	1,0
C	13,3	12,9	0,4
D	4,2	4,2	0,0
E	9,9	9,5	0,4

sich dafür eine Ausbeute von 49,2 val-% neben 2,3 val-% des mono-meren Reduktionsproduktes Benzylbutylamin, während 48,5 val-% der Schiffschen Base nicht umgesetzt waren.

In Gegenwart von 5 Mol-% Mangan(II)-chlorid nahm die Reaktion einen wesentlich anderen Verlauf. Als Hauptprodukt entstand nunmehr di-meres Reduktionsprodukt in Form der Komponenten A und B, der Ra-cem- und der mesoform des N,N'-Dibutyl- α, α' -diphenyläthylendiamins. Nach 3- bzw. 4-stündiger Reaktionsdauer betrug der Gesamtumsatz annähernd 90 val-% .

^{+) Das Reaktionsgemisch wurde erhalten bei der Umsetzung von 0,2 Mol Isopropylmagnesiumbromid mit 0,1 Mol Benzylden-butylamin in Gegenwart von 5 mol-% Mangan(II)-chlorid (Reaktionsdauer 4 Stunden; Wassertemperatur 50°C.)}

Tabelle 9: Verteilung von Reaktionsgemischen aus 0,2 Mol Isopropylmagnesiumbromid und 0,1 Mol Benzylidenbutylamin mittels 130-stufigen CRAIG-Grundprozesses.

Reaktionsprodukte:

Komponente A: (D,L)-N,N'-Dibutyl- α,α' -diphenyläthylendiamin
 " B: meso-N,N'-Dibutyl- α,α' -diphenyläthylendiamin
 " C: α -Phenyl- α -butylamino- β -methylpropan
 " D: Benzylbutylamin
 " E: Butylamin

Lösungsmittelsystem: Chloroform:Methanol:Salzsäure 2%
 (40:12:28 Vol.T.)

Reaktions- produkte	Relative Ausbeuten bei 50° C und der angegebenen Reaktionsdauer		
	ohne Zusatz 4 Std. val-%	mit Zusatz von 0,01 Mol MnCl ₂ ^{+) 3 Std. val-%}	4 Std. val-%
A	-	40,9	41,5
B	-	31,6	31,9
C	49,2	15,9	12,9
D	2,3	1,3	4,2
Gesamtumsatz	51,5	89,7	90,5
Nicht umgesetzte Schiffsche Base E	48,5	10,3	9,5

+) Entsprechend 5 mol-% MnCl₂, bezogen auf die vorgelegte Grignardverbindung.

Im einzelnen konnten nach der Verteilung die Racemform A und die Mesoform B des N,N'-Dibutyl- α,α' -diphenyläthylendiamins in Ausbeuten von 41 val-% bzw. 31,5 val-% (insgesamt 72,5 val-%) neben geringeren Mengen des normalen Grignard-Adduktes C (13-16 val-%) und wenig monomerem Reduktionsprodukt D (weniger als 5 val-%) isoliert werden.

Vor Anwendung der Craig-Verteilung konnten bei gleichartigen Versuchen, bei denen die Aufarbeitung der Reaktionsgemische durch

fraktionierte Destillation der freigesetzten Basen in Hochvakuum erfolgte, jeweils nur die Hauptprodukte aufgefunden werden, und es schien so, als ob in Abwesenheit von MnCl_2 nur die normale Grignard-Reaktion vonstatten ginge, während bei Gegenwart von MnCl_2 nur die dimerisierende Reduktion stattfände. Erst die CRAIG-Verteilung hat aufzuzeigen vermocht, daß neben diesen Hauptreaktionen in mehr oder weniger großem Ausmaße auch noch Parallelreaktionen einhergehen, die bei der gebräuchlichen präparativen Aufarbeitung durch Destillation nicht erkannt werden. Die Überlegenheit des neuen Aufarbeitungsverfahrens gibt sich aber vor allem auch dadurch zu erkennen, daß es nicht nur geringe Mengen von Nebenprodukten nachzuweisen und quantitativ zu bestimmen gestattet, sondern auch die Trennung stereomerer Produkte erlaubt, deren Unterscheidung mittels der früher angewandten Hochvakuumdestillation gleichfalls nicht möglich war.

Die Ergebnisse in Tab. 9 zeigen, daß die Umsetzung von Benzylidenbutylamin mit Grignard-Verbindungen durch MnCl_2 -Zusatz ebenso in Richtung der von H. THIES und H. SCHÖNENBERGER¹³⁾ aufgezeigten dimerisierenden Reduktion beeinflusst wird, wie durch die Anwesenheit von Mg/MgJ_2 -Gemisch¹⁴⁾. Die bevorzugte Bildung der dimeren Reduktionsprodukte A und B unter dem katalytischen Einfluß des Mangan(II)-chlorids erfolgt zum Teil auf Kosten des normalen Reduktionsproduktes C, geht aber auch auf einen erheblich erhöhten Gesamtumsatz an Schiffscher Base zurück.

Welche Bedeutung der empfindlichen Nachweis- und genauen Bestimmungsmöglichkeit von nahe verwandten Aminen nebeneinander mittels der multiplikativen Verteilung bei den Untersuchungen über die Umsetzungen von Schiffschen Basen mit Grignard-Reagentien zukommt,

mögen als Beispiel die Ergebnisse einiger von A. ZELLER durchgeführten Versuche aufzeigen (H. SCHÖNENBERGER, H. THIES, A. ZELLER und K. BORAH^{12a}). Mit Hilfe des im vorstehenden beschriebenen Verteilungsverfahrens konnte festgestellt werden, daß die Umsetzung von Benzylidenbutylamin mit Isopropylmagnesiumhalogenid in Gegenwart von 2,5 Mol-% Mangan(II)-chlorid in erheblichem Maße von der Art des Halogens in dem Grignard-Reagenz abhängt. Der Gesamtumsatz nimmt in der Reihenfolge Jodid, $\rightarrow$ Bromid, $\rightarrow$ Chlorid zu und beträgt beim Isopropylmagnesiumjodid 54,5 val-%, beim Isopropylmagnesiumbromid 76,2 val-% und beim Isopropylmagnesiumchlorid schließlich 94,0 val-%. In der gleichen Reihenfolge steigt auch die Gesamtausbeute an dimeren Reduktionsprodukten (43,7 val-% bzw. 54,6 val-% bzw. 80,6 val-%), während die Ausbeuten an normalem Grignard-Addukt C (13,4-17,1 val-%) und an monomerem Reduktionsprodukt (4,5-7,1 val-%) nur wenig beeinflußt werden.

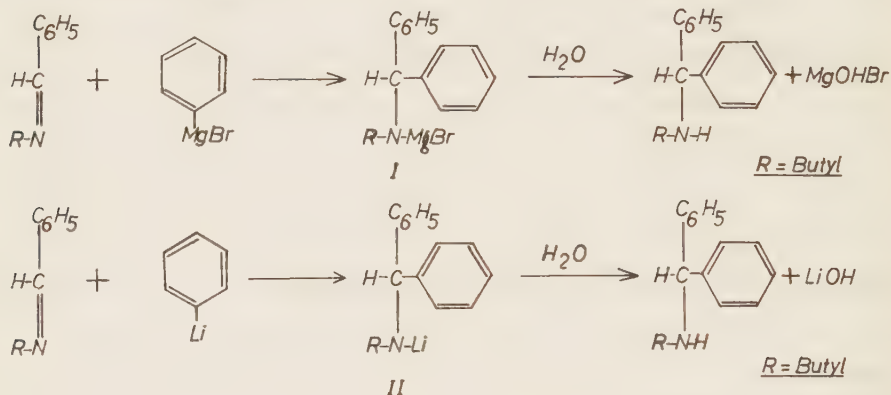
Darüber hinaus erlaubt das Verteilungsverfahren aber noch die interessante Feststellung, daß das Verhältnis der Ausbeuten an Racem- und an Mesoform sich gleichfalls im Sinne der oben angegebenen Reihenfolge stark zugunsten der Racemform verschiebt. Während mit Isopropylmagnesiumjodid sich etwa gleiche Mengen Racem- und Mesoform bilden ($A_R : A_M = 1,1 : 1$), überwiegt beim Isopropylmagnesiumbromid die Ausbeute an Racemform um fast das anderthalbfache ($A_R : A_M = 1,4 : 1$) und beim Isopropylmagnesiumchlorid steigt sie schließlich sogar auf etwa das achtfache der Mesoform an ($A_R : A_M = 8,3 : 1$).

Beispiel

Ein weiteres für die Anwendung der CRAIG-Verteilung

zur Untersuchung von synthetischen Reaktionsgemischen bezieht sich auf vergleichende Umsetzungen von Benzylidenbutylamin

mit Phenylmagnesiumbromid und Phenyllithium. Solche Umsetzungen von Benzylidenbutylamin führen gemäß Reaktion I bzw. II zum N-Butylbenzhydrylamin.



Auch hier ermöglicht die Aufarbeitung mittels Verteilung eine wesentlich genauere Bestimmung der Ausbeuten als auf rein präparativem Wege. Die Ergebnisse sind in Tab. 10 zusammengestellt. Ein Vergleich zeigt, daß die Phenyllithium-Reaktion den Grignard-Umsetzungen erheblich überlegen ist. Sie liefert das Benzhydrylaminderivat in glatt und schnell verlaufender Reaktion in fast quantitativer Ausbeute ohne Bildung von Nebenprodukten, während die Grignard-Reaktion erheblich träger verläuft und bei gleichem Molverhältnis von Schiffischer Base zu Organometallverbindung jeweils nur halb so große Ausbeuten liefert wie die Phenyllithium-Reaktion. Beim Molverhältnis Schiffische Base zu Metallverbindung 2:1 entstehen mit Phenyllithium schon bei Zimmertemperatur innerhalb 5 Minuten 93,5 % und innerhalb 30 Minuten 98,0 % des Benzhydrylaminderivates, während Phenylmagnesiumbromid bei 50° C innerhalb 30 Minuten 7 % und selbst nach 240 Minuten nur 47,5 % Ausbeute ergibt.

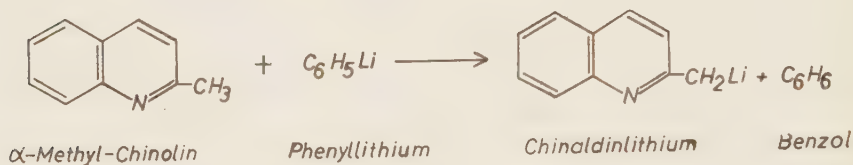
Tabelle 10: Umsetzungen von Benzylidenbutylamin mit Phenyllithium bzw. Phenylmagnesiumbromid in Äther bei unterschiedlichem Molverhältnis Schiffsche Base: Organometallverbindung und bei verschiedenen Reaktionszeiten.

Organometall- verbindung	Tempera- tur des Wasser- bades °C	Reak- tions- zeiten Minuten	Ausbeute an Benzhydryl- amin beim Molverhältnis Schiffsche Base : Organo- metallverb.	
			1:1	1:2
			% d.Th	% d.Th
Phenyllithium	20	60	56	-
"	20	5	-	93,5
"	20	30	-	98,0
Phenylmagnesi- umbromid	50	240	28,4	47,5
"	50	30	-	7,0

Diese guten Ergebnisse ermutigten dazu, die Eignung des Phenyllithiums auch zur Synthese von anderen Benzhydrylaminderivaten zu erproben. Von Interesse erschienen vor allem Umsetzungen mit Alkoxybenzylidenalkylaminen, die mit Grignard-Verbindungen gleichfalls nur sehr mäßig reagieren. Sie führen zu Alkoxybenzhydrylaminen und sind arzneimittelsynthetisch von Interesse, da derartige Verbindungen nach E.FOURNEAU⁵⁾ und G.BONNARD²⁾ lokalanästhetische Wirkungen aufweisen. Aus diesen Gründen wurden, wie im nächsten Abschnitt beschrieben, neben den Verteilungsuntersuchungen auch eine Reihe verschiedenartig substituierter o-, m- und p-Alkoxybenzylidenalkylamine mit Phenyllithium zur Umsetzung gebracht.

II. Synthese von Alkoxybenzhydrilaminen aus Alkoxybenzylidenalkylaminen und Phenyllithium

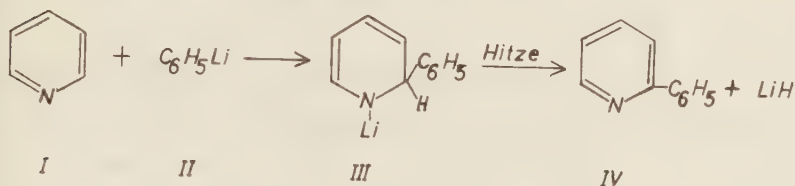
Organolithiumverbindungen, insbesondere Phenyllithium, das von H.GILMAN und H.F.MILLER⁷⁾ entdeckt wurde, sind für organische Synthesen zum erstenmal von K.ZIEGLER und H.ZEISER¹⁷⁾ bei der Darstellung von Chinaldinlithium nutzbar gemacht worden.



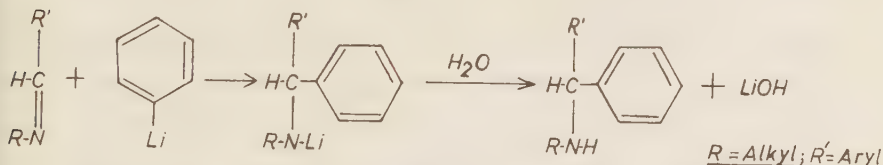
Die Organolithiumverbindungen zeichnen sich bei relativ hoher Beständigkeit durch besondere Reaktionsfähigkeit aus und übertreffen hinsichtlich der Reaktionsfreudigkeit andere metallorganische Reagentien, z.B. Organomagnesiumverbindungen, in erheblichem Maße, wie auch die Reaktionen mit Benzylidenbutylamin im vorhergehenden Abschnitt (S. 41) zeigen. Sie reagieren bereits in der Kälte und setzen sich meist quantitativ um. Nur selten treten Nebenreaktionen auf, und die Endprodukte fallen durchweg sehr rein und in hoher Ausbeute an.

Umsetzungen von SCHIFFSCHEN BASEN mit Organolithiumverbindungen sind bisher nur wenig durchgeführt worden. H.GILMAN und J.MORTEN⁶⁾ beschreiben eine Reaktion von Benzophenon- β -naphthylimin mit Phenyllithium, die in glatter Umsetzung und mit einer Ausbeute von 72,5 % zu N- β -Naphthyl-N-triphenylmethylamin führte. Eine weitere Reaktion von Phenyllithium mit einer C=N-Verbindung beschreiben noch F.W.BERGSTROM und

S.H.Mc.ALLISTER¹⁾. Sie haben Pyridin und einige seiner Homologen mit Phenyllithium zur Reaktion gebracht und dabei Phenylpyridin erhalten. Nach K.ZIEGLER¹⁸⁾ bildet sich bei der Reaktion von Pyridin(I) mit Phenyllithium(II) intermediär 2-Phenyl-dihydropyridinlithium(III), das beim Erwärmen LiH abspaltet und in 2-Phenylpyridin(IV) übergeht.



Umsetzungen SCHIFFSCHER BASEN vom Typ der Benzylidenalkylamine mit Organolithiumverbindungen sind bisher nicht bekannt geworden. Da sie gemäß folgendem Schema



in einfacher Weise die Bildung von Benzhyarylaminderivaten erwarten lassen, wurde diese Möglichkeit in der vorliegenden Arbeit eingehender untersucht. Im einzelnen wurden Benzyliden-butylamin und eine Reihe von 2-, 3- bzw. 4-Alkoxybenzyliden-alkylaminen unter Variation der Substituenten am Stickstoff und in der Äthergruppe vom Methyl-bis zum Butyl-Rest mit Phenyllithium zur Reaktion gebracht. Die Umsetzungen ließen sich in allen Fällen bei Zimmertemperatur durchführen und verliefen sehr schnell. Die Ausbeuten betragen dabei erheblich

mehr als 70 %, trotzdem die Reaktionsgemische nicht mittels Verteilung aufgearbeitet wurden.⁺⁾

Über die Eigenschaften der mittels Phenyllithium synthetisierten Alkoxybenzhydrylalkylamine über die erhaltenen Ausbeuten gibt Tabelle 11 (Seite 45) Auskunft.

Alle in der Tabelle aufgeführten Verbindungen sind als freie Basen schwach gelbliche, ziemlich viscosa Flüssigkeiten, als Hydrochloride weiße krystalline, merklich hygroskopische Pulver. Die Basen lassen sich fast ausnahmslos im Hochvakuum unterhalb 1 Torr unzersetzt destillieren.

Pharmakologische Prüfung

Ein Teil der hergestellten Verbindungen wurde auf ihre pharmakologische Wirksamkeit geprüft. Die Prüfung erstreckte sich auf den Vergleich der hergestellten Alkoxybenzhydrylalkylaminderivate mit alkoxyfreien Benzhydrylaminverbindungen hinsichtlich ihrer anästhetischen Wirkung am Kaninchenauge, um festzustellen, ob und in welchem Ausmaße auch in diesem Fall die anästhetische Wirkung durch die Einführung von Alkoxyresten günstig beeinflusst wird. Weiterhin wurde ein Vergleich mit Novocain bei Anwendung in der Oberflächenanästhesie (Kaninchenauge), Infiltrationsanästhesie (Meerschweinchen) und Leitungsanästhesie (Mäuseschwanz) durchgeführt.

^{+) Bei den für diese arzneimittelsynthetischen Untersuchungen erforderlichen größeren Ansätzen mit Ausgangsmengen von durchweg 0,1 Mol Schiffscher Base erfolgte der Isolierung und Reinigung der Reaktionsprodukte zur Ersparnis von Lösungsmitteln nicht durch Verteilung, sondern durch Hochvakuumdestillation unter Inkaufnahme einer Verminderung der Ausbeuten um 10-15 %.}

Tabelle II: Umsetzung von Alkoxybenzylidenalkylaminen mit Phenyllithium zu Alkoxybenzhydrylalkylaminen.

(Die Ausbeuten beziehen sich auf Normalansätze mit 0,07 Mol Schiffischer Base als Ausgangsmaterial)

Nr.	Schiffsche Basen (Ausgangsmaterial)	Reaktionsprodukte N-Alkyl-alkoxy- benzhydrylamin	Bruttofor- mel	M.G.	Sdp. der Base °C Torr	Schmp. d. Hydrochlori- des (°C)	Ausbeute an Benzhydrylamin g % d. Th.
1	2-Methoxybenzylidenpropylamin	N-Propyl-2-methoxybenzhydrylamin	$C_{17}H_{21}NO.HCl$	291,81	-	193-195°	10,8 61 +)
2	2-Äthoxybenzylidenmethylamin	N-methyl-2-äthoxybenzhydrylamin	$C_{16}H_{19}NO.HCl$	277,79	-	207-210°	8,8 52 +)
3	2-Äthoxybenzylidenpropylamin	N-Propyl-2-äthoxybenzhydrylamin	$C_{18}H_{23}NO.HCl$	305,84	-	195-197°	9,6 51,3 +)
4	2-Propoxybenzylidenmethylamin	N-Methyl-2-propoxybenzhydrylamin	$C_{17}H_{21}NO.HCl$	291,81	185-191°	157-158°	14 76
5	2-Butoxybenzylidenmethylamin	N-Methyl-2-butoxybenzhydrylamin	$C_{18}H_{23}NO.HCl$	305,84	162-166°	153-154°	13,5 72
6	2-Butoxybenzylidenpropylamin	N-Propyl-2-butoxybenzhydrylamin	$C_{20}H_{27}NO.HCl$	333,89	164-167°	123-125°	16 77
7	3-Methoxybenzylidenmethylamin	N-Methyl-3-methoxybenzhydrylamin	$C_{15}H_{17}NO.HCl$	263,76	186-189°	223°	11,5 72,3
8	3-Methoxybenzylidenpropylamin	N-Propyl-3-methoxybenzhydrylamin	$C_{17}H_{21}NO.HCl$	291,81	197-200°	193°	13,5 75,6
9	3-Äthoxybenzylidenmethylamin	N-Methyl-3-äthoxybenzhydrylamin	$C_{16}H_{19}NO.HCl$	277,79	192-194°	232°	12,1 72,3
10	3-Äthoxybenzylidenpropylamin	N-Propyl-3-äthoxybenzhydrylamin	$C_{18}H_{23}NO.HCl$	305,84	200-202°	200°	15,2 80,7
11	3-Propoxybenzylidenmethylamin	N-Methyl-3-Propoxybenzhydrylamin	$C_{17}H_{21}NO.HCl$	291,81	148-150°	153°	15 78
12	3-Propoxybenzylidenpropylamin	N-Propyl-3-propoxybenzhydrylamin	$C_{19}H_{25}NO.HCl$	319,86	154-155°	175°	15,9 80,2
13	3-Propoxybenzylidenbutylamin	N-Butyl-3-propoxybenzhydrylamin	$C_{20}H_{27}NO.HCl$	333,89	174-177°	160°	15,4 74,1
14	3-Butoxybenzylidenmethylamin	N-Methyl-3-butoxybenzhydrylamin	$C_{18}H_{23}NO.HCl$	305,84	145-148°	94-95°	14 74
15	3-Butoxybenzylidenpropylamin	N-Propyl-3-butoxybenzhydrylamin	$C_{20}H_{27}NO.HCl$	333,89	153-156°	170-172°	16 77,1
16	3-Äthoxybenzylidenäthylamin	N-Äthyl-3-äthoxybenzhydrylamin	$C_{17}H_{21}NO.HCl$	291,81	175-180°	165°	14 78,4
17	3-Äthoxybenzylidenbutylamin	N-Butyl-3-äthoxybenzhydrylamin	$C_{19}H_{25}NO.HCl$	319,86	169-171°	176-177°	16 80,6
18	3-Butoxybenzylidenäthylamin	N-Äthyl-3-butoxybenzhydrylamin	$C_{19}H_{25}NO.HCl$	319,86	190-195°	108°	15 75,6
19	3-Butoxybenzylidenbutylamin	N-Butyl-3-butoxybenzhydrylamin	$C_{21}H_{29}NO.HCl$	347,92	192-195°	152°	17 77,9

Die anästhetische Wirkung der synthetisierten alkoxyhaltigen Benzhydrylaminderivate am Kaninchenauge unterliegt, wie Tabelle 12 zeigt, starken Schwankungen mit Wirkungsstärken zwischen 120 und 290 Einheiten (im Mittel 212 Einheiten). Es ist aber eindeutig ersichtlich, daß sie erheblich (etwa 2 1/2 - 5fach, im Mittel etwa 4fach) größer ist als bei dem alkoxyfreien N-Methyl- und N-Äthylbenzhydrylamin (Substanz Nr. 1 und 2 in Tabelle 12) mit einer mittleren Wirksamkeit von etwa 55 Einheiten.

Tabelle 12: Oberflächenanästhetische Wirkung am Kaninchenauge ^{+) f)}

Nr.	Substanz	Wirkungs- stärke W ++)
1	N-Methylbenzhydrylamin	78
2	N-Äthylbenzhydrylamin	33
3	N-Methyl-3-äthoxybenzhydrylamin	280
4	N-Propyl-3-äthoxybenzhydrylamin	281
5	N-Methyl-3-propoxybenzhydrylamin	132
6	N-Propyl-3-propoxybenzhydrylamin	144
7	N-Butyl-3-propoxybenzhydrylamin	120
8	N-Methyl-3-butoxybenzhydrylamin	290
9	N-Methyl-4-methoxybenzhydrylamin	235

- +) Diese Untersuchungen verdanke ich der Unterstützung von Herrn cand.pharm.Dr.med. W. PONGRATZ, Moosburg. Sie erfolgten nach dem Verfahren von H.SCHÜTER (Klin.Mbl Augenheilk. 45 198 (1907)).
- ++) Als Grundlage für die Berechnung der Wirkungsstärke diente das Produkt aus dem Reizwert der Reizborsten (g/mm^2) und der Anästhesiedauer (in Minuten).

Tabelle 13: Mittlere Wirkkonzentrationen einiger Benzhydrylaminderivate im Vergleich mit Novocain +)

Nr.	Substanz	Infiltrations- anästhesie %	Ober- flächen- anästhesie %	Leitungs- anästhesie %
1	Novocain	2,6	1,85	2,5
2	N-Methyl-3-propoxy- benzhydrylamin	0,58	1,6	-
3	N-Methyl-3-äthoxy- benzhydrylamin	0,34	1,6	-
4	N-Butyl-3-propoxy- benzhydrylamin	0,17	-	-
5	N-Propyl-3-methoxy- benzhydrylamin	0,45	-	0,56
6	N-Methyl-3-butoxy- benzhydrylamin	0,195	0,1	0,3

+) Die Vergleichsuntersuchungen über die Oberflächen-, Infiltrations- und Leitungsanästhesie wurden von Herrn Professor Dr. H. HAAS, Pharmakologische Abteilung der Firma KNOLL AG, Chemische Fabriken, Ludwigshafen am Rhein, durchgeführt. Auch für dieses Entgegenkommen danke ich verbindlichst.

Die mittleren Wirkkonzentrationen wurden aus den Dosis-Wirkungskurven nach dem Verfahren von J.T.LITCHFIELD und F.WILCOXON (J.Pharmacol.exptl.Therap. 96 99 (1949); 108, 18 (1953) ermittelt.

Der Vergleich der Wirkungen bei Oberflächen-, Infiltrations- und Leitungsanästhesie mit denen des Novocains zeigt, daß die synthetisierten Präparate dem wohl meist gebrauchten Anästhetikum Novocain in allen Fällen an Wirkungsstärke deutlich überlegen sind. Wie Tabelle 13 zeigt, sind die mittleren Wirkkonzentrationen der neuen Präparate zum Teil (Nr. 2 und 3) von der gleichen Größenordnung, im Falle des Präparates Nr. 6

aber erheblich niedriger als die des Novocains. Bei Infiltrations- und Leitungsanästhesie sind hier für die Erzeugung einer gleich starken Anästhesie nur etwa $1/8$ bzw. $1/13$ der Konzentration des Novocains erforderlich.

Ähnlich wie die von E. FOURNEAU und Mitarbeiter⁵⁾ untersuchten Dialkoxybenzhydrylaminderivate mit primärer Aminogruppe besitzen allerdings auch die Monoalkoxylderivate durchweg noch hautreizende Wirkungen, jedoch nicht so ausgeprägt.

C. Experimenteller Teil

I. Herstellung der Alkoxybenzaldehyde.

Von den für die Synthese der Alkoxybenzhydrylalkylamine verwendeten Alkoxybenzaldehyden sind Methoxy- und Äthoxybenzaldehyde schon seit längerem bekannt, und sie wurden für die vorliegenden Versuche auf dem von H. VOSWINCKEL¹⁶⁾ und St. v. KOSTANECKI¹⁵⁾ angegebenen Weg der Alkylierung von Oxybenzaldehyden mit Dimethyl- bzw. Diäthylsulfat gewonnen (Verfahren 1).

Von den verwendeten Propoxy- und Butoxybenzaldehyden ist nur ein Teil (4-Propoxy-, 4-Butoxy- und 2-Butoxybenzaldehyd¹¹⁾) bekannt gewesen, während 2-Propoxy-, 3-Propoxy- und 3-Butoxybenzaldehyd im Verlaufe der vorliegenden Untersuchungen erstmals dargestellt worden sind (Verfahren 2).

Verfahren 1:

0,3 Mol Oxybenzaldehyd, gelöst in 150 ml 2 n Kalilauge, werden in 3 Portionen mit jeweils 0,103 Mol Dimethyl- bzw. Diäthylsulfat versetzt. Nach jeder Zugabe schüttelt man die Mischung 5 Minuten lang und läßt schließlich noch etwa eine halbe Stunde unter häufigem Umschütteln stehen, bis die Wasserphase nicht mehr alkalisch reagiert. Dann erhitzt man die Mischung mit überschüssigem Alkali (etwa 30 ml 2 n Kalilauge) auf dem Wasserbad eine halbe Stunde lang unter Rückfluß. Nach dem Erkalten nimmt man den öligen Alkoxybenz-

aldehyd in Chloroform auf, dampft das Lösungsmittel der organischen Phase nach dem Trocknen mit Natriumsulfat ab und destilliert den Rückstand im Vakuum.

Verfahren 2:

Eine Lösung von 0,3 Mol Oxybenzaldehyd, 0,35 Mol Alkylhalogenid und 0,4 Mol Kaliumhydroxyd in 180 ml Äthanol werden auf dem Wasserbad 6 Stunden lang unter Rückfluß erhitzt. Dann verdünnt man mit der dreifachen Menge Wasser, trennt den öligen Alkoxybenzaldehyd ab und verfährt weiter wie oben.

Im einzelnen wurden folgende Verbindungen dargestellt:

a) Herstellung der 2-Alkoxybenzaldehyde.

1. 2-Methoxybenzaldehyd aus 2-Oxybenzaldehyd und Dimethylsulfat. Farbloses Öl. Sdp.₁₂ = 80-85°C; Ausbeute: 30,0 g = 73,5 % d.Th.
2. 2-Äthoxybenzaldehyd aus 2-Oxybenzaldehyd und Diäthylsulfat. Farbloses Öl. Sdp._{0,2} = 45-50°C; Ausbeute: 31 g = 68,6 % d.Th.
3. 2-Propoxybenzaldehyd aus 2-Oxybenzaldehyd und Propylbromid. Farbloses Öl. Sdp.₁₂ = 125-128°C; Ausbeute: 35,6 g = 70,0 % d.Th.
4. 2-Butoxybenzaldehyd aus 2-Oxybenzaldehyd und Butylbromid. Farbloses Öl. Sdp.₁₂ = 145-148°C; Ausbeute: 39,0 g = 72,6 % d.Th.

b) Herstellung der 3-Alkoxybenzaldehyde.

1. 3-Methoxybenzaldehyd aus 3-Oxybenzaldehyd und Dimethylsulfat. Farbloses Öl. Sdp.₁₂ = 116-118°C; Ausbeute: 26 g = 63,2 % d.Th.

2. 3-Äthoxybenzaldehyd aus 3-Oxybenzaldehyd und Diäthylsulfat. Farbloses Öl. Sdp.₁₂ = 118-122°C; Ausbeute: 29,8 g = 62,2 % d.Th.
3. 3-Propoxybenzaldehyd aus 3-Oxybenzaldehyd und Propylbromid. Farbloses Öl. Sdp.₁₂ = 131-134°C; Ausbeute: 39,8 g = 81 % d.Th.
4. 3-Butoxybenzaldehyd aus 3-Oxybenzaldehyd und Butylbromid. Farbloses Öl. Sdp.₁₂ = 138-142°C; Ausbeute: 40,8 g = 76 % d.Th.

c) Herstellung der 4-Alkoxybenzaldehyde

1. 4-Propoxybenzaldehyd aus 4-Oxybenzaldehyd und Propylbromid. Farbloses Öl. Sdp.₁₂ = 148-153°C; Ausbeute: 35 g = 71,2 % d.Th.
2. 4-Butoxybenzaldehyd aus 4-Oxybenzaldehyd und Butylbromid. Farbloses Öl. Sdp.₁₂ = 156-160°C; Ausbeute: 38 g = 71,4 % d.Th.

II. Herstellung der Alkoxybenzylidenalkylamine.

0,1 Mol Alkoxybenzaldehyd wird tropfenweise unter Kühlung mit 0,1 Mol Amin versetzt und 2 Stunden lang stehen gelassen. Dann trennt man das Reaktionswasser ab, trocknet die Schiff'sche Base mit Natriumsulfat, filtriert und destilliert sie im Vakuum.

a) Herstellung der 2-Alkoxybenzylidenalkylamine.

1. 2-Methoxybenzylidenmethylamin aus 2-Methoxybenzaldehyd und Methylamin. Gelbes Öl. Sdp.₁₂ = 103-107°C; Ausbeute: 12,8 g = 86,2 % d.Th.; N: gef. 9,34 %; ber. 9,39 %
2. 2-Methoxybenzylidenpropylamin aus 2-Methoxybenzaldehyd und Propylamin. Gelbes Öl. Sdp.₁₂ = 125-130°C; Ausbeute: 12,1 g = 76,5 % d.Th.; N: gef. 7,92 %; ber. 7,90 %
3. 2-Äthoxybenzylidenmethylamin aus 2-Äthoxybenzaldehyd und Methylamin. Gelbes Öl. Sdp.₁₂ = 101-105°C; Ausbeute: 12,1 g = 73,9 % d.Th.; N: gef. 8,43 %; ber. 8,51 %
4. 2-Äthoxybenzylidenpropylamin aus 2-Äthoxybenzaldehyd

- und Propylamin. Gelbes Öl. Sdp.₁₂ = 121-126°C; Ausbeute: 17 g = 88,9 % d.Th.; N: gef. 7,25 %; ber. 7,32 %
5. 2-Propoxybenzylidenmethylamin aus 2-Propoxybenzaldehyd und Methylamin. Gelbes Öl. Sdp.₁₂ = 120-125°C; Ausbeute: 13,3 g = 75,2 % d.Th.; N: gef. 7,86 %; ber. 7,90 %
6. 2-Propoxybenzylidenpropylamin aus 2-Propoxybenzaldehyd und Propylamin. Gelbes Öl. Sdp.₁₂ = 146-151°C; Ausbeute: 14,6 g = 71,4 % d.Th.; N: gef. 6,79 %; ber. 6,82 %
7. 2-Butoxybenzylidenmethylamin aus 2-Butoxybenzaldehyd und Methylamin. Gelbes Öl. Sdp.₁₂ = 150-154°C; Ausbeute: 16,6 g = 81,6 % d.Th.; N: gef. 7,27 %; ber. 7,32 %
8. 2-Butoxybenzylidenpropylamin aus 2-Butoxybenzaldehyd und Propylamin. Gelbes Öl. Sdp.₁₂ = 153-158°C; Ausbeute: 16,6 g = 75,7 % d.Th.; N: gef. 6,31 %; ber. 6,38 %
- b) Herstellung der 3-Alkoxybenzylidenalkylamine.
1. 3-Methoxybenzylidenmethylamin aus 3-Methoxybenzaldehyd und Methylamin. Farbloses Öl. Sdp.₁₂ = 120-122°C; Ausbeute: 12,1 g = 81 % d.Th.; N: gef. 9,37; ber. 9,39 %
2. 3-Methoxybenzylidenpropylamin aus 3-Methoxybenzaldehyd und Propylamin. Farbloses Öl. Sdp.₁₂ = 136-138°C; Ausbeute: 14,1 g = 79,6 % d.Th.; N: gef. 7,91 %; ber. 7,90 %
3. 3-Äthoxybenzylidenmethylamin aus 3-Äthoxybenzaldehyd und Methylamin. Farbloses Öl. Sdp.₁₂ = 118-122°C; Ausbeute: 13,9 g = 85,8 % d.Th.; N: gef. 8,34 %; ber. 8,51 %
4. 3-Äthoxybenzylidenpropylamin aus 3-Äthoxybenzaldehyd und Propylamin. Farbloses Öl. Sdp.₁₂ = 140-143°C; Ausbeute: 15,3 g = 80,2 % d.Th.; N: gef. 7,34 %; ber. 7,32 %
5. 3-Propoxybenzylidenmethylamin aus 3-Propoxybenzaldehyd und Methylamin. Farbloses Öl. Sdp.₁₂ = 140-143°C; Ausbeute: 13,8 g = 78 % d.Th.; N: gef. 7,91 %; ber. 7,90 %
6. 3-Propoxybenzylidenpropylamin aus 3-Propoxybenzaldehyd und Propylamin. Farbloses Öl. Sdp.₁₂ = 156-157°C; Ausbeute: 15,4 g = 75 % d.Th.; N: gef. 6,89 %; ber. 6,82 %

7. 3-Propoxybenzylidenbutylamin aus 3-Propoxybenzaldehyd und Butylamin. Farbloses Öl. Sdp.₁₂ = 164-166°C; Ausbeute: 14,5 g = 70,9 % d.Th.; N: gef. 6,44 %; ber. 6,38 %
8. 3-Äthoxybenzylidenäthylamin aus 3-Äthoxybenzaldehyd und Äthylamin. Farbloses Öl. Sdp._{0,3} = 82 - 85°C; Ausbeute: 15 g = 84,1 % d.Th.; N: gef. 7,88 %; ber. 7,90 %
9. 3-Äthoxybenzylidenbutylamin aus 3-Äthoxybenzaldehyd und Butylamin. Farbloses Öl. Sdp._{1,0-1,5} = 123-130°C; Ausbeute: 26,5 g = 80,4 % d.Th.; N: gef. 6,79 %; ber. 6,82 %
10. 3-Butoxybenzylidenäthylamin aus 3-Butoxybenzaldehyd und Äthylamin. Farbloses Öl. Sdp.₁₂ = 150-156°C; Ausbeute: 17 g = 82,8 % d.Th.; N: gef. 6,80 %; ber. 6,82 %
11. 3-Butoxybenzylidenbutylamin aus 3-Butoxybenzaldehyd und Butylamin. Farbloses Öl. Sdp.₁₂ = 184-188°C; Ausbeute: 20,09 g = 85,7 % d.Th.; N: gef. 9,32 %; ber. 9,39 %

c) Herstellung der 4-Alkoxybenzylidenalkylamine.

1. 4-Methoxybenzylidenmethylamin aus 4-Methoxybenzaldehyd und Methylamin. Farbloses Öl. Sdp.₁₂ = 118-120°C; Ausbeute: 12,1 g = 82,7 % d.Th.; N: gef. 9,32 %; ber. 9,39 %
2. 4-Methoxybenzylidenpropylamin aus 4-Methoxybenzaldehyd und Propylamin. Farbloses Öl. Sdp.₁₂ = 133-136°C; Ausbeute: 15,1 g = 84,3 % d.Th.; N: gef. 7,98 %; ber. 7,90 %
3. 4-Propoxybenzylidenmethylamin aus 4-Propoxybenzaldehyd und Methylamin. Farbloses Öl. Sdp.₁₂ = 141-144°C; Ausbeute: 15,1 g = 84,3 % d.Th.; N: gef. 7,80 %; ber. 7,90 %
4. 4-Propoxybenzylidenpropylamin aus 4-Propoxybenzaldehyd und Propylamin. Farbloses Öl. Sdp.₁₂ = 162-165°C; Ausbeute: 17,8 g = 86,8 % d.Th.; N: gef. 6,86 %; ber. 6,82 %
5. 4-Butoxybenzylidenmethylamin aus 4-Butoxybenzaldehyd und Methylamin. Farbloses Öl. Sdp.₁₂ = 155-158°C; Ausbeute: 17 g = 89 % d.Th.; N: gef. 7,30 %; ber. 7,32 %
6. 4-Butoxybenzylidenpropylamin aus 4-Butoxybenzaldehyd und Propylamin. Farbloses Öl. Sdp.₁₂ = 171-175°C; Ausbeute: 17,9 g = 81,5 % d.Th.; N: gef. 6,40 %; ber. 6,38 %

III. Reaktionen von Benzylidenbutylamin mit Phenyllithium bzw. Phenylmagnesiumbromid unter verschiedenen Bedingungen

1. Herstellung von Phenyllithium

Die Herstellung erfolgt nach dem Verfahren von K. ZIEGLER¹⁹⁾: Zu 50 ml wasserfreien Äthers werden in einem Dreihalskolben, der mit Rührer, Rückflußkühler, Tropftrichter und Gaseinleitungsrohr versehen ist, unter Einleiten von Stickstoff 2,8 g (= 0,4 g-atom) Lithium in Drahtform gegeben. Zu dieser Mischung tropft man unter Rühren und Kühlen langsam 32 g (= 0,2 Mol) Brombenzol und rührt, bis kein Lithium mehr in Lösung geht. Die Lösung wird durch eine Sinternutsche abfiltriert und auf ihren Phenyllithium-Gehalt untersucht.

Dazu werden 10 ml Lösung 10 Minuten lang mit 20 ml n Schwefelsäure hydrolysiert. Dann wird die überschüssige Säure mit 0,1 n Kalilauge zurücktitriert.

Der Phenyllithium-Gehalt betrug im Durchschnitt zwischen 0,13 - 0,15 Mol/100 ml, entsprechend etwa 75 - 76 % der Theorie.

2. Umsetzung von Benzylidenbutylamin mit Phenyllithium

In einer Glasstopfenflasche, aus der die Luft durch Stickstoff verdrängt ist, werden 0,1 Mol Benzylidenbutylamin in 30 ml wasserfreiem Äther gelöst und mit soviel von der nach Abschnitt 1 hergestellten Phenyllithiumlösung versetzt, bis das Reaktionsgemisch etwa 0,2 Mol Phenyllithium enthält.

Nach der vorgesehenen Schütteldauer (vgl. Tabelle 10, S.41) hydrolysiert man unter Rühren mit Eiswasser, trennt die Ätherphase ab und schüttelt die Wasserphase 2-3mal mit wenig Chloroform aus. Die vereinigten, mit Natriumsulfat getrockneten, organischen Phasen sättigt man dann mit Chlorwasserstoffgas, verdampft zur Trockene und trennt den Rückstand durch CRAIG-Verteilung auf (vgl. Kapitel B, I ; Seite 5).

3. Herstellung von Phenylmagnesiumbromid

Zu 50 ml wasserfreien Äthers werden in einem Dreihalskolben, der mit Rührer, Rückflußkühler, Tropftrichter und Gaseinleitungsrohr versehen ist, unter Einleiten von Stickstoff 4,9 g (=0,2 g-Atom) Magnesiumspäne gegeben. Zu dieser Mischung tropft man unter Rühren und Kühlen langsam 32 g (=0,2 Mol) Brombenzol und rührt, bis kein Magnesium mehr in Lösung geht. Dann filtriert man durch eine Sinternutsche und bestimmt in der Lösung, analog den Angaben in Abschnitt 1 (s.S.54) den Gehalt an Phenylmagnesiumbromid.

4. Umsetzung von Benzylidenbutylamin mit Phenylmagnesiumbromid

In einen Dreihalskolben, der mit Rührer, Rückflußkühler und Tropftrichter versehen ist, werden 0,1 Mol Benzylidenbutylamin in 30 ml wasserfreien Äthers gelöst und mit der erforderlichen Menge der nach Abschnitt 3 hergestellten Phenylmagnesiumbromidlösung versetzt. Nach der vorgesehenen Erhitzungsdauer in einem Wasserbad von 50°C (vgl. Tabelle 10, Seite 41) hydrolysiert man unter Rühren mit Eiswasser, trennt die Ätherphase ab, schüttelt die Wasserphase noch 2-3mal mit wenig Chloroform aus und leitet in die vereinigten, mit Natriumsulfat getrockneten organischen Phasen Chlorwasserstoffgas ein. Nach dem Vertreiben der Lösungsmittel wird der Rückstand durch CRAIG-Verteilung aufgetrennt (vgl. Kapitel B, I; Seite 5).

IV. Umsetzung von Alkoxybenzylidenalkylaminen mit Phenyllithium

Die Umsetzung der SCHIFFSCHEN BASEN mit Phenyllithium erfolgte im Normalansatz mit folgenden Mengen:

2,8 g (= 0,4 g-atom) Lithium in Drahtform werden in einem Dreihalskolben, der mit Rührer, Rückflußkühler, Tropftrichter und Gaseinleitungsrohr versehen ist, unter Einleiten von getrocknetem Stickstoff zu 100 ml wasserfreien Äthers gegeben. Zu dieser Mischung tropft man unter Rühren und Kühlen langsam 32 g (= 0,2 Mol) Brombenzol und rührt so lange weiter, bis fast alles Lithium in Lösung gegangen ist. Diese Phenyllithiumlösung wird durch Glaswolle filtriert und zusammen mit 0,07 Mol Schiffscher Base, gelöst in 30 ml trockenen Äthers in einer Flasche unter Stickstoff 2 Stunden lang geschüttelt. Danach hydrolysiert man unter Rühren mit Eiswasser, trennt die Ätherphase ab und schüttelt die Wasserphase 2-3mal mit wenig Chloroform aus. Die vereinigten organischen Phasen trocknet man mit Natriumsulfat, befreit sie vom Lösungsmittel und destilliert den Rückstand im Vakuum. Die so gereinigten Basen werden in Äther gelöst und durch Einleiten von Chlorwasserstoffgas in die Hydrochloride übergeführt. Nach dem Abdunsten des Lösungsmittels hinterbleiben die Salze im allgemeinen als hochviscose Öle, die durch Aufnehmen in wenig Methylalkohol und Zugabe von Äther krystallin werden.

Im einzelnen wurden folgende Verbindungen dargestellt:

a) Herstellung der N-Alkyl-2-alkoxybenzhydrylamine

1. N-Propyl-2-methoxybenzhydrylamin aus 2-Methoxybenzylidenpropylamin und Phenyllithium⁺).

Base: gelbes Öl, oberhalb 0,1 Torr nicht unzer-
setzt destillierbar;

Ausbeute: 10,8 g = 61 % d.Th.

Hydrochlorid: weißes Pulver; Schmp. 193-195° (aus Metha-
nol/Äther);

Ausbeute: 12,4 g = 61 % d.Th.

$C_{17}H_{21}NO \cdot HCl$: (291,81)

Gef.: C = 69,25 % H = 7,27 % N = 5,04 % Cl = 12,74 %⁺⁺)

Ber.: C = 69,96 % H = 7,53 % N = 4,79 % Cl = 12,82 %

2. N-Methyl-2-äthoxybenzhydrylamin aus 2-Äthoxybenzylidenmethylamin und Phenyllithium.

Base: gelbes Öl, oberhalb 0,1 Torr nicht unzer-
setzt destillierbar;

Ausbeute: 8,8 g = 52 % d.Th.

Hydrochlorid: weißes Pulver; Schmp. 207-210° (aus Metha-
nol/Äther);

Ausbeute: 10,1 g = 52 % d.Th.

$C_{16}H_{19}NO \cdot HCl$: (277,79)

Gef.: C = 67,62 % H = 6,78 % N = 5,45 % Cl = 12,91 %

Ber.: C = 69,17 % H = 7,25 % N = 5,04 % Cl = 12,76 %

+) Die Verbindungen 1, 2 und 3 sind nicht destillierbar. Sie werden zweckmäßig aus dem Reaktionsgemisch durch Einleitung von Chlorwasserstoffgas als Hydrochloride gewonnen. Die Ausbeuten an Aminen sind aus der Hydrochloridausbeute berechnet.

++) Für die Durchführung der Mikroelementaranalysen bin ich der mikroanalytischen Abteilung der Firma KNOLL AG, Chemische Fabriken, Ludwigshafen am Rhein, zu besonderem Dank verpflichtet.

3. N-Propyl-2-äthoxybenzhydrylamin aus 2-Äthoxybenzyliden-propylamin und Phenyllithium.

Base: gelbes Öl, oberhalb 0,1 Torr nicht unzer-
setzt destillierbar;

Ausbeute: 9,6 g = 51,3 % d.Th.

Hydrochlorid: weißes Pulver; Schmp. 195-197° (aus Methanol/Äther)

Ausbeute: 11 g = 51,3 % d.Th.

$C_{18}H_{23}NO.HCl$: (305,84)

Gef.: C = 69,22 % H = 7,33 % N = 4,99 % Cl = 11,82 %

Ber.: C = 70,65 % H = 7,91 % N = 4,57 % Cl = 11,59 %

4. N-Methyl-2-propoxybenzhydrylamin aus 2-Propoxybenzyliden-methylamin und Phenyllithium.

Base: gelbes Öl, Sdp₁₂ 185-191°; Ausbeute 14 g =
76 % d.Th.

Hydrochlorid: weißes Pulver; Schmp. 157-158° (aus Methanol/
Äther)

$C_{17}H_{21}NO.HCl$: (291,81)

Gef.: C = 69,82 % H = 7,51 % N = 4,88 % Cl = 12,01 %

Ber.: C = 69,96 % H = 7,59 % N = 4,80 % Cl = 12,12 %

5. N-Methyl-2-butoxybenzhydrylamin aus 2-Butoxybenzyliden-methylamin und Phenyllithium.

Base: gelbes Öl, Sdp_{0,6} 162-166°; Ausbeute:
13,5 g = 72 % d.Th.

Hydrochlorid: weißes Pulver; Schmp. 153-154° (aus Me-
thanol/Äther)

$C_{18}H_{23}NO.HCl$: (305,84)

Gef.: C = 69,57 % H = 8,09 % N = 4,91 % Cl = 11,74 %

Ber.: C = 70,65 % H = 7,91 % N = 4,57 % Cl = 11,59 %

6. N-Propyl-2-butoxybenzhydrylamin aus 2-Butoxybenzyliden-propylamin und Phenyllithium.

Base: gelbes Öl, Sdp_{0,6} 164-167°; Ausbeute:
16 g = 77 % d.Th.

Hydrochlorid: weißes Pulver; Schmp. 123-125° (aus Me-
thanol/Äther)

$C_{20}H_{27}NO.HCl$: (333,89)

Gef.: C = 70,57 % H = 7,97 % N = 4,74 % Cl = 10,41 %

Ber.: C = 71,93 % H = 8,48 % N = 4,19 % Cl = 10,62 %

b) Herstellung der N-Alkyl-3-Alkoxybenzhydrylamine

1. N-Methyl-3-methoxybenzhydrylamin aus 3-Methoxybenzyliden-methylamin und Phenyllithium.

Base: gelbes Öl, Sdp.₁₂ 186-189°; Ausbeute:
11,5 g = 72,3 % d.Th.

Hydrochlorid: weißes Pulver; Schmp. 223° (aus Methanol/
Ather)

C₁₅H₁₇NO.HCl: (263,76)

Gef.: C = 68,40 % H = 6,89 % N = 5,21 % Cl = 13,53 %

Ber.: C = 68,30 % H = 6,88 % N = 5,32 % Cl = 13,44 %

2. N-Propyl-3-methoxybenzhydrylamin aus 3-Methoxybenzyliden-propylamin und Phenyllithium.

Base: gelbes Öl, Sdp.₁₂ 197-200°; Ausbeute:
13,5 g = 75,6 % d.Th.

Hydrochlorid: weißes Pulver; Schmp. 193° (aus Methanol/
Ather)

C₁₇H₂₁NO.HCl: (291,81)

Gef.: C = 70,00 % H = 7,54 % N = 4,99 % Cl = 12,51 %

Ber.: C = 69,96 % H = 7,59 % N = 4,80 % Cl = 12,15 %

3. N-Methyl-3-äthoxybenzhydrylamin aus 3-Äthoxybenzyliden-methylamin und Phenyllithium.

Base: gelbes Öl, Sdp.₁₂ 192-194°; Ausbeute:
12,1 g = 72,3 % d.Th.

Hydrochlorid: weißes Pulver; Schmp. 232° (aus Methanol/
Ather)

C₁₆H₁₉NO.HCl: (277,79)

Gef.: C = 69,18 % H = 7,21 % N = 5,11 % Cl = 12,61 %

Ber.: C = 69,16 % H = 7,25 % N = 5,04 % Cl = 12,82 %

4. N-Propyl-3-äthoxybenzhydrylamin aus 3-Äthoxybenzyliden-propylamin und Phenyllithium.

Base: gelbes Öl, Sdp.₁₂ = 200-202°; Ausbeute:
15,2 g = 80,7 % d.Th.

Hydrochlorid: weißes Pulver; Schmp. 200° (aus Methanol/
Ather)

C₁₈H₂₃NO.HCl: (305,84)

Gef.: C = 70,61 % H = 7,99 % N = 4,75 % Cl = 11,67 %

Ber.: C = 70,69 % H = 7,91 % N = 4,57 % Cl = 11,59 %

5. N-Methyl-3-propoxybenzhydrylamin aus 3-Propoxybenzyliden-methylamin und Phenyllithium.

Base: gelbes Öl, Sdp._{0,1} 148-150°; Ausbeute:
15 g = 78 % d.Th.

Hydrochlorid: weißes Pulver; Schmp. 153° (aus Methanol/
Äther)

C₁₇H₂₁NO.HCl: (291,81)

Gef.: C = 69,47 % H = 7,59 % N = 4,60 % Cl = 11,89 %

Ber.: C = 69,96 % H = 7,59 % N = 4,80 % Cl = 12,15 %

6. N-Propyl-3-propoxybenzhydrylamin aus 3-Propoxybenzyliden-propylamin und Phenyllithium.

Base: gelbes Öl, Sdp._{0,2} 154-155°; Ausbeute:
15,9 g = 80,2 % d.Th.

Hydrochlorid: weißes Pulver; Schmp. 175° (aus Methanol/
Äther)

C₁₉H₂₅NO.HCl: (319,86)

Gef.: C = 71,60 % H = 8,24 % N = 4,33 % Cl = 11,52 %

Ber.: C = 71,65 % H = 8,19 % N = 4,38 % Cl = 11,02 %

7. N-Butyl-3-propoxybenzhydrylamin aus 3-Propoxybenzyliden-butylamin und Phenyllithium.

Base: gelbes Öl, Sdp._{0,2} 174-177°; Ausbeute:
15,4 g = 74,1 % d.Th.

Hydrochlorid: weißes Pulver; Schmp. 160° (aus Methanol/
Äther)

C₂₀H₂₇NO.HCl: (333,89)

Gef.: C = 72,00 % H = 8,40 % N = 4,17 % Cl = 10,53 %

Ber.: C = 71,93 % H = 8,48 % N = 4,19 % Cl = 10,62 %

8. N-Methyl-3-butoxybenzhydrylamin aus 3-Butoxybenzyliden-methylamin und Phenyllithium.

Base: gelbes Öl, Sdp._{0,3} 145-148°; Ausbeute:
14 g = 74 % d.Th.

Hydrochlorid: weißes Pulver; Schmp. 94-95° (aus Metha-
nol/Äther)

C₁₈H₂₃NO.HCl: (305,84)

Gef.: C = 70,61 % H = 7,96 % N = 4,73 % Cl = 11,45 %

Ber.: C = 70,65 % H = 7,91 % N = 4,57 % Cl = 11,59 %

9. N-Propyl-3-butoxybenzhydrylamin aus 3-Butoxybenzyliden-propylamin und Phenyllithium.

Base: gelbes Öl, Sdp_{0,3} 153-156°; Ausbeute: 16 g = 77,1 % d.Th.

Hydrochlorid: weißes Pulver; Schmp. 170-172° (aus Methanol/Äther)

C₂₀H₂₇NO.HCl: (333,89)

Gef.: C = 71,62 % H = 8,47 % N = 4,24 % Cl = 10,80 %

Ber.: C = 71,93 % H = 8,48 % N = 4,19 % Cl = 10,62 %

10. N-Äthyl-3-äthoxybenzhydrylamin aus 3-Äthoxybenzyliden-äthylamin und Phenyllithium.

Base: gelbes Öl, Sdp_{0,2} 175-180°; Ausbeute: 14 g = 78,4 % d.Th.

Hydrochlorid: weißes Pulver; Schmp. 165° (aus Methanol/Äther)

C₁₇H₂₁NO.HCl: (291,81)

Gef.: C = 70,03 % H = 7,64 % N = 4,83 % Cl = 12,08 %

Ber.: C = 69,96 % H = 7,59 % N = 4,80 % Cl = 12,15 %

11. N-Butyl-3-äthoxybenzhydrylamin aus 3-Äthoxybenzyliden-butylamin und Phenyllithium.

Base: gelbes Öl, Sdp_{0,2} 169-171°; Ausbeute: 16 g = 80,6 % d.Th.

Hydrochlorid: weißes Pulver; Schmp. 176-177° (aus Methanol/Äther)

C₁₉H₂₅NO.HCl: (319,86)

Gef.: C = 71,33 % H = 8,16 % N = 4,34 % Cl = 11,12 %

Ber.: C = 71,65 % HH = 8,19 % N = 4,38 % Cl = 11,02 %

12. N-Äthyl-3-butoxybenzhydrylamin aus 3-Butoxybenzyliden-äthylamin und Phenyllithium.

Base: gelbes Öl, Sdp_{0,2} 190-195°; Ausbeute: 15 g = 75,6 % d.Th.

Hydrochlorid: weißes Pulver; Schmp. 108° (aus Methanol/Äther)

C₁₉H₂₅NO.HCl: (319,86)

Gef.: C = 69,17 % H = 8,12 % N = 4,00 % Cl = 11,07 %

Ber.: C = 71,65 % H = 8,19 % N = 4,38 % Cl = 11,02 %

13. N-Butyl-3-butoxybenzhydrylamin aus 3-Butoxybenzyliden-butylamin und Phenyllithium.

Base: gelbes Öl, Sdp₂ 192-198°; Ausbeute:
17 g = 77,9 % d.Th.

Hydrochlorid: weißes Pulver; Schmp. 152° (aus Methanol/
Äther)

C₂₁H₂₉NO.HCl: (347,92)

Gef.: C = 72,25 % H = 8,69 % N = 4,09 % Cl = 10,20 %

Ber.: C = 72,49 % H = 8,66 % N = 4,03 % Cl = 10,18 %

c) Herstellung der N-Alkyl-4-Alkoxybenzhydrylamine

1. N-Methyl-4-methoxybenzhydrylamin aus 4-Methoxybenzyliden-methylamin und Phenyllithium.

Base: gelbes Öl, Sdp₁₂ 192-195°; Ausbeute:
12,8 g = 81,2 % d.Th.

Hydrochlorid: weißes Pulver; Schmp. 175° (aus Methanol/
Äther)

C₁₅H₁₇NO.HCl: (263,76)

Gef.: C = 68,25 % H = 6,90 % N = 5,35 % Cl = 13,53 %

Ber.: C = 68,30 % H = 6,88 % N = 5,32 % Cl = 13,44 %

2. N-Ethyl-4-methoxybenzhydrylamin aus 4-Methoxybenzyliden-äthylamin und Phenyllithium.

Base: gelbes Öl, Sdp_{0,3} 140-142°; Ausbeute:
13,5 g = 81 % d.Th.

Hydrochlorid: weißes Pulver; Schmp. 104-105° (aus Me-
thanol/Äther)

C₁₆H₁₉NO.HCl: (277,79)

Gef.: C = 68,54 % H = 7,29 % N = 4,71 % Cl = 12,81 %

Ber.: C = 69,17 % H = 7,25 % N = 5,04 % Cl = 12,76 %

3. N-Propyl-4-methoxybenzhydrylamin aus 4-Methoxybenzyliden-propylamin und Phenyllithium.

Base: gelbes Öl, Sdp₁₂ 199-202°; Ausbeute:
14 g = 82,6 % d.Th.

Hydrochlorid: weißes Pulver; Schmp. 164-165° (aus Me-
thanol/Äther)

C₁₇H₂₁NO.HCl: (291,81)

Gef.: C = 70,02 % H = 7,61 % N = 4,77 % Cl = 12,08 %

Ber.: C = 69,96 % H = 7,59 % N = 4,80 % Cl = 12,15 %

Z u s a m m e n f a s s u n g

In der vorliegenden Arbeit wurde die Eignung der multiplikativen Verteilung für die quantitative Auftrennung von Amingemischen, wie sie bei Umsetzungen von SCHIFFSCHEN BASEN mit GRIGNARD-Reagentien anfallen, einer eingehenden Prüfung unterzogen. In Modellversuchen mit Gemischen von 5 Aminen, die bei der Umsetzung von Benzylidenbutylamin mit Isopropylmagnesiumhalogeniden als Reaktionsprodukte zu erwarten sind, konnte die gute Brauchbarkeit dieses Verfahrens aufgezeigt werden. Die CRAIG-Verteilung erlaubt es, solche Reaktionsprodukte quantitativ zu trennen und ohne nennenswerte Verluste zu isolieren. Ja, es gelingt sogar, stereoisomere Komponenten voneinander zu trennen. Die multiplikative Verteilung der Reaktionsprodukte vermag somit einen besseren Einblick in das Reaktionsgeschehen zu geben als die meist verlustreiche, rein präparative Aufarbeitung derartiger Reaktionsgemische.

Durch Modifizierung und Rationalisierung der Arbeitsgänge gelang es, das Trennungungsverfahren so zu vereinfachen, daß die quantitative Bestimmung der einzelnen Komponenten in verhältnismäßig kurzer Zeit möglich und daher auch bei Reihenuntersuchungen anwendbar ist. Vergleichende Untersuchungen über die Umsetzung von Benzylidenbutylamin mit Isopropylmagnesiumbromid unter verschiedenen Versuchsbedingungen zeigten die Überlegenheit des Verteilungsverfahrens gegenüber einer rein präparativen Aufarbeitung eindeutig auf.

Weitere vergleichende Untersuchungen über die Umsetzung von SCHIFFSCHEN BASEN mit Phenylmagnesiumhalogenid und Phenyllithium zur Gewinnung von Benzhydrylaminderivaten ergaben, daß Phenyllithium ein ausgezeichnetes Reagenz für solche Synthesen ist. So wird Benzylidenbutylamin durch Phenyllithium schon bei Zimmertemperatur innerhalb 30 Minuten vollständig zu Benzhydrylbutylamin umgesetzt (Ausbeute 98 %), während Phenylmagnesiumbromid bei 50°C bei 8fache längerer Reaktionsdauer nur 47,5 % Ausbeute liefert.

Da die Reaktion und die Umsetzung von Phenyllithium mit Benzylidenalkylaminen und ähnlichen SCHIFFSCHEN BASEN bisher nicht bekannt war, wurde ihre Eignung zur Gewinnung von Benzhydrylaminderivaten an einer größeren Zahl von verschiedenartig substituierten o-, m- und p-Alkoxybenzylidenalkylaminen erprobt. Die Umsetzungen verliefen auch hier sehr schnell und glatt mit Ausbeuten von 70-80 %. Die gewonnenen Alkoxybenzhydrylaminderivate besitzen beträchtliche lokal-anästhetische Wirkung, deren Stärke in einzelnen Fällen die Wirkung des Novocains um mehr als das 10fache übertrifft.

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

1. F.W.BERGSTROM und S.H.McALLISTER J.Amer.chem.Soc. 52, 2845 (1930)
2. G.BONNARD und F.M. OULIF Bull.Soc.Chim.France.Documentat 49, 1303 (1931)
3. M.BUSCH und L.LEEF-HELM J.f.Prak.Chem. 77, 205 (1908)
4. R.DIETZEL und W.PAUL Arch.Pharmaz. 273/45, 205 (1935)
5. E.FOURNEAU, M.TIE-FENAU u.a. Berg.ges.Physiol.exp.Pharmakol. 38, 472 (1927)
6. H.GILMAN und J.MORTEN J.Amer.chem.Soc. 70, 2514 (1948)
7. H.GILMAN und H.F.MILLER Zitiert nach "Organic Reactions" (New York, J.Wiley & Sons, Inc.) Bd VI, 353
8. E.HECKER Verteilungsverfahren im Laboratorium, Verlag Chemie, Weinheim (1955)
9. S.KANAO J.pharmac.Soc.Japan 49, 173 (1929)
50, 43 (1930)
50, 115 (1930)
50, 148 (1930)
10. H.OGATA J.pharmac.Soc.Japan 81, 456 (1910)
11. R.STROERMER und H.WODARG Ber.dtsch.chem.Ges. 61, 2327
61, 2329
12. H.SCHÖNENBERGER Ber.dtsch.chem.Ges. 91, 862 (1958)
- 12a. H.SCHÖNENBERGER, H.THIES, A.ZELLER und K.BORAH Naturwissenschaften 48, 129 (1961)
13. H.THIES und H.SCHÖNENBERGER Ber.dtsch.chem.Ges. 89, 1918 (1956)
Arch.Pharmaz. 289/61, 408 (1956)
14. H.THIES, H.SCHÖNENBERGER und K.H.BAUER Arch.Pharmaz. 293/65, 67 (1960)
15. St.v.kOSTANECKI Ber.dtsch.chem.Ges. 37, 2347
16. H.VOSWINCKEL Ber.dtsch.chem.Ges. 15, 2024
17. K.ZIEGLER und H.ZEISER Ann. 485, 174 (1931)
18. K.ZIEGLER Ber.dtsch.chem.Ges. 63, 1847 (1930)
19. K.ZIEGLER Ann. 479, 147 (1930); 483, 185 (1931)

L e b e n s l a u f

Am 1. März 1931 wurde ich in Kalkutta (Indien) als Sohn des Universitätsprofessors Ambicanath B o r a h und seiner Ehefrau Gunabati, geb. B a r o o a h geboren.

Nach Absolvierung der Elementarklassen an der S.D.A. Missionsschule während der Jahre 1935-38 besuchte ich die "Saint Lawrence Highschool" und ab 1943 die "Hare School" in Kalkutta. Diesem Schulbesuch schloss sich im Jahre 1947 nach bestandener Reifeprüfung ein 4-jähriges Studium der Naturwissenschaften mit Hauptfach Chemie an, dem in Jahre 1952 ein weiteres 3-jähriges Studium der Angewandten Chemie mit Pharmazie als Hauptfach folgte. Dieser Teil meines Studiums wurde im Jahre 1956 mit der Ernennung zum "Master of Science (Technology)" abgeschlossen, nachdem ich schon vorher (1950) die "Intermediate Science"-Prüfung bestanden und im Jahre 1952 den Grad eines "Bachelor of Science" erworben hatte.

Um meine Ausbildung auf den Gebieten der Pharmazie und Pharmakognosie, der organischen Chemie und Pharmakologie noch mehr zu erweitern und zu vertiefen, bezog ich im November 1957 die Universität München und bin seit dem Jahre 1958 mit der Durchführung der vorliegenden Arbeit beschäftigt gewesen.

